

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

412

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Alain LOCKHART

né le 30 Novembre 1929 à Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le : 1960

LES ACCIDENTS DE LA VITAMINOTHERAPIE B1

leur origine allergique

Président : Mr. JUSTIN-BESANCON, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Alain L O C K H A R T

né le 30 Novembre 1929 à Paris

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LES ACCIDENTS DE LA VITAMINOTHERAPIE B1

leur origine allergique

Président : Mr. JUSTIN-BESANCON, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS.V^e





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0011

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof: à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof: à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof: à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	PATEL (J.)
	GOSSET (J.)
	MOULONGUET (P.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DEGOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broussais)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BARIÉTY (M.)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
	RENARD (G.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	AUBRY (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	LELONG (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MICHAUX (L.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	SÈNEQUE (J.)
Clinique stomatologique (Pitié)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	GIROUD (A.)
Clinique urologique (Cochin)	SEZE (S. de)
Embryologie	VERNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN (R.)
(Prof ^r à titre personnel)	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DEPARIS (M.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie	PIÉDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	COUVELAIRE (R.)
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	MILLIEZ (P.)
Pharmacologie	GARCIN (R.)
» (Prof ^r à titre personnel)	CHEYMOL (J.)
Physiologie	LÉVY (Mlle J.)
» (Prof ^r à titre personnel)	BINET (L.)
Physique médicale	BARGETON (D.)
» (Prof ^r à titre personnel)	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DJOURNO (A.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	LÉGER (L.)
	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONSKI (J.), m. conf.	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHEL (G.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PERQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)		
Obstétrique	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
Pédiatrie-Puériculture . . .	JOSEPH (R.)	Pneumo phthisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	KOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pharmacologie	ROSSIER (A.)	Stomatologie	CERNÉA (P.)
	BOISSIER (J.)		CHAPUT (A.), m. c. agr
Physiologie	LECHAT (P.)		GRELLET (M.)
	PARROT (J.), pr. s. ch.	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)		LAMOTTE (M.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.	Urologie	QUENU (L.)
	pr. s. ch.		
	KELLERSHOHN		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale . . .	ABOULKER (P.)		LEPAGE (F.)
	AMELINE (A.), pr. s. ch.		MAYER (M.)
	HUGUIER (J.)		RAVINA (J.)
	OLIVIER (C.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	PADOVANI (P.)		OFFRET (G.)
	POILLEUX (F.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	ROUX (M.)		
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)	Médecine légale	GAULTIER
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur en Chef M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)

Bibliothécaires { M^{mes} CONTET (J.), FORGET (F.),
M^{lles} LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A tous les membres de ma famille et de ma belle-famille
qui m'ont précédé dans la Carrière Médicale

. Docteur Paul COCHET

. Docteur Emile SERGENT

- . Professeur de Clinique Médicale Propédentique
- . Médecin des Hôpitaux de Paris
- . Membre et ancien Président de l'Académie de Médecine

. Docteur Jean CAMUS

- . Professeur agrégé à la Faculté
- . Médecin Aliéniste des Hôpitaux de Paris

. Docteur Jean GUYOT

- . Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Au Docteur Jean PARAF

- . Médecin des Hôpitaux de Paris

In Memoriam

Au Docteur Louis Justin BESANÇON

- Professeur de Clinique Médicale
- Médecin de l'Hôpital Cochin
- Membre de l'Académie de Médecine

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de
Présider le Jury devant lequel je soutiens
cette Thèse dont il est le véritable
auteur.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
reconnaissance.

Au Docteur René FAUVERT

- . Professeur de Biologie Médicale à la Faculté
- . Médecin de l'Hôpital Beaujon

Qu'il sache que sa curiosité
"des mécanismes" est le meilleur
exemple que puisse trouver un jeune
Interne et que l'on prend, dans son
Service, le goût de la médecine
"plein-temps", fût-elle officieuse.

Qu'il me permette de dire, ici, la
place de choix qu'il tient parmi mes
"Patrons".

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Externat

Professeur Jean PATEL

Professeur Raoul KOURILSKY

Professeur Raymond TURPIN

Docteur Robert WORMS

Externat en Premier

Docteur Jean PARAF

Professeur agrégé J. TURLAP

Qu'il trouve ici l'expression de la
reconnaissance que je lui dois pour
avoir guidé mes premiers pas d'Interne
d'une main aussi ferme qu'affectueuse.

Internat

Professeur René FAUVERT

Professeur Louis JUSTIN BESANCON

Docteur Robert WORMS

Professeur Jean LENEGRE

Professeur Robert DEGOS

Professeur Agrégé Georges BOUDIN

Docteurs

J.L. BEAUMONT
M. BLONDEAU
P. BOIVIN
J. CIVATTE
B. COBLENTZ
F. COTTENOT
F. DARNIS
G. DECROIX
J. DELORT
O. DELZANT
G. GARNIER
M. GRIVAUX
J. HIMBERT
S. KOURILSKY
R. LABET
S. LANOTTE-BARILLON
A. LAURAS
M. LIBESKIND
E. LORTAT JACOB
J. MALLARME
P. MARLAND
B. PEPIN
L. SCEBAT
R. TOURAINE
J. VILLAUMEY

Médecins-Assistants, Attachés, Anciens Internes des
Hôpitaux de Paris

A tous ceux qui ont participé à ma formation hospitalière

Docteurs

P. CHASSAGNE

A. CORNET

M. LAMOTTE

P. MAURICE

H. PEQUIGNOT

Professeurs agrégés à la Faculté, médecins des Hôpitaux de Paris

Docteurs

J. BARBIZET

P. BLANCHON

A. GERBAUX

J. LAFOURCADE

C. NARDI

A. RUBENS-DUVAL

Médecins et Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Docteurs

C. ALBAHARY

L. HARTMANN

Professeurs agrégés à la Faculté

Au Docteur Gérard FAVEZ

Médecin Chef du département de phtisiologie
Hôpital Cantonal de Lausanne

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde gratitude

A tous mes collègues d'internat, et en particulier à mon ami

François BONNET de PAILLERETS

I N T R O D U C T I O N

Au cours de notre internat, à la suite d'un premier cas observé dans le Service du Professeur JUSTIN BESANÇON, nous nous sommes intéressés aux accidents liés à l'usage thérapeutique des solutions spécialisées de Vitamine B₁ ou aux contacts professionnels avec celle-ci.

Nous pouvons faire état de neuf observations personnelles : les quatre premières (obs. n° 1, n° 2, n° 3, n° 4) ont été recueillies à la Clinique Médicale de l'Hôpital Bichat dans le service du Professeur JUSTIN BESANÇON.

La cinquième nous a été confiée par le Docteur LAPRESLE Chef de Service à l'Hôpital Saint Antoine.

Les observations n° 6 et 7 ont été recueillies dans le Service du Professeur agrégé BOUDIN que nous remercions de nous les avoir confiées.

Les cas n° 8 et 9 nous ont été confiés par le Professeur PEQUIGNOT qui les a recueillis à Saïgon grâce à l'obligeance de Mademoiselle HUYNH NGOC XUÂN Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Saïgon.

Nous voudrions, à propos de ces neuf cas, essayer de faire le point de nos connaissances actuelles sur les accidents liés à l'usage de la Vitamine B₁.

En effet s'il existe de nombreuses publications ébauchant des revues générales (DUFRESNE) ou de courtes prises de position concernant le mécanisme

des accidents (STEPP, CAMPANA) ou des paragraphes concernant ce problème dans un certain nombre de traités (ALBAHARY, ALEXANDER, BICKNELL et PRESCOTT, DUCHESNAY, THIERS), nous n'avons pas pu trouver de véritable travail d'ensemble sur ce sujet, du moins par des auteurs ayant rassemblé un nombre significatif d'observations personnelles.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS CLINIQUES PERSONNELLES

A : DETAIL DES OBSERVATIONS

Huit observations concernent des accidents thérapeutiques liés à l'administration parentérale de doses courantes de Vitamine B1.

Nous avons adjoint à ces cas une observation (cas n° 7) de dermite artificielle d'origine professionnelle bien qu'il ne s'agisse pas d'un accident de la vitaminothérapie B1 proprement dite. Les raisons en seront exposées plus loin (chapitre IV).

OBSERVATION N° 1

Madame Zoh ... âgée de 35 ans, Iranienne de passage à Paris est adressée à l'hôpital Bichat, en urgence le 1er Février 1958 pour, écrit son médecin, " malaise lipothymique consécutif à une injection médicamenteuse, suivi de collapsus tensionnel (T.A. maxima à 8), vomissements et diarrhée, traité par l'injection d'une ampoule de néo-synéphrine intramusculaire ".

L'histoire que raconte la malade est la suivante :

Le 1er Février 1958 elle reçoit à 17 heures une injection intramusculaire de 100 mg de Vitamine B1* (elle a sur elle la boîte dans laquelle manque l'ampoule responsable).

Quelques instants plus tard apparaissent les premiers troubles :

Il s'agit de prurit avec sensation de chaleur, de cuisson localisées à la face, et de sueurs profuses.

Puis survient un état lipothymique, accompagné de vomissements et de diarrhée impérieuse. Le médecin appelé, constate le collapsus (T.A. à 8) et fait une injection intramusculaire de néo-synéphrine qui fait remonter la T.A. maxima à 15 en quelques minutes.

Pendant environ 1h30 après ce malaise persiste un état d'obnubilation marquée sans perte de conscience complète. Deux heures se sont écoulées depuis l'injection quand Madame Zoh... arrive à l'hôpital. L'examen clinique est normal.

L'interrogatoire de cette patiente apprend un antécédent capital :

Elle a reçu les 18, 20, 22 et 24 Janvier 1958 quatre injections I.M. de 100 mg de Vitamine B1 prescrite pour des cénestopathies. Ces quatre injections ont été bien supportées, sauf la première qui a entraîné un prurit facial discret.

La patiente croit se rappeler qu'elle a reçu auparavant, en Iran, d'autres injections de la même vitamine, mais elle ne peut être formelle à ce sujet.

Madame Zoh ... quitte l'hôpital au bout de 48 heures après qu'on lui ait expliqué la nature de ses troubles.

Elle avait auparavant été soumise aux tests cutanés dont il sera fait mention plus loin.

OBSERVATION N° 2

Madame K ... âgée de 71 ans est comateuse quand elle est admise d'urgence le 20.10.57 .

L'examen montre qu'il s'agit d'un coma profond, sans signes de localisation neurologique, avec conservation des réflexes ostéo-tendineux et collapsus se traduisant par la baisse de la tension artérielle (maxima à 5, minima imprévisible) et par le refroidissement des extrémités, tandis que, paradoxalement, le pouls est bien frappé.

Quelques minutes après l'admission, alors qu'aucun traitement n'a été pratiqué, le coma se dissipe faisant place à un état d'obnubilation, la T.A. monte à 11/8. L'E.C.G. est normal, compte tenu d'une H.V.G. (rythme sinusal à 64 par minute, PR = 14 centièmes, AQRS à + 5°, indice de Sokolow à 34 mm avec aplatissement de l'onde T en V5 et V6), la glycémie est à 1 gr. p. 1000.

Une heure et demie plus tard, tout trouble de la conscience a disparu, la T.S. est remontée à son chiffre habituel (14/7,5), l'examen neurologique est normal.

L'interrogatoire permet alors de découvrir facilement la cause du coma. Une heure environ avant l'admission de Madame K ... a reçu une injection intramusculaire d'une association de cent milligrammes de vitamine B1 et mille gammas de vitamine B12 *.

Quelques minutes après, sont apparus une impression de chaleur de la face avec picotement, un malaise général avec lipothymie. La malade a alors perdu connaissance. Elle garde une amnésie lacunaire couvrant à peu près une heure de temps.

Il ne s'agit pas de la première injection de vitamine B1 que reçoit Madame K ... Elle a reçu à de nombreuses reprises des cures de thiamine intramusculaire** et les a parfaitement tolérées pendant de longues années. En 1951

* Vitamine B1 100 mg, B12 1000 Delagrangé

** d'origine non précisable.

cependant, dans les minutes suivant la 8ème injection d'une nouvelle série, elle a fait un malaise caractérisé par la sensation pénible de chaleur de la face et d'éclatement du crâne, puis par une lipothymie ayant duré environ une demi-heure. Les 7 premières injections de cette série n'avaient donné lieu à aucun signe d'alarme, et le diagnostic de choc thiaminique n'avait pas été évoqué à cette époque. Le hasard fait que pendant les 6 années qui suivent, elle ne reçoit plus pareil traitement. La reprise de celui-ci déclenche, dès la première injection, l'accident auquel nous avons assisté.

Les antécédents sont riches en accidents allergiques : En 1922, eczéma prurigineux des mains, apparut au décours d'une lessive, ayant persisté 6 mois et récidivé pendant des années au moindre contact avec l'eau de lessive sous l'aspect dégradé d'un prurit transitoire. En 1929, urticaire généralisé dont on ne trouve pas le facteur déclenchant. En 1956, oedème généralisé prurigineux, déclenché par un tampon de liquide de Bonain. En 1956 également, prurit généralisé après ingestion de poisson.

Madame K ... a été opérée en 1945 d'une tumeur de l'urèthre, présumée maligne. Elle a subi une uréthrectomie totale qui a laissé une incontinence incurable. L'examen de la pièce opératoire a infirmé le diagnostic de cancer au profit de celui de polype bénin.

L'étude des antécédents familiaux reste très rudimentaire étant donné l'âge de la malade. Ses deux parents paraissent ne jamais avoir fait d'accidents allergiques.

Madame K ... reste en observation pendant 48 heures, pendant lesquelles l'examen clinique n'apporte aucun élément nouveau.

Elle est avertie de la nature de l'affection dont elle a guéri de façon spectaculaire et spontanée et des risques que lui ferait courir toute nouvelle injection de vitamine B1. Elle est revue périodiquement en consultation, assez bien portante hormis quelques douleurs arthrosiques.

Un certain nombre d'examens complémentaires ont été faits, plus ou moins près du choc thiaminique:

- le 29.10.57 - Azotémie : 0,45 g p. 1000
- " " - Glycémie : 1 g p. 1000
- le 31.10.57 - Réactions sérologiques de la syphilis négatives
- le 17.12.57 - (N.G. F.S. G.R. 4.530.000
G.B. 6.400 Polys N ... 65
E ... 4
B ...
Lymphocytes 27
Monocytes 4
(Protidémie : 82,5 g⁰/100 dont Albumine 46 g
Globulines 36,5 g
soit un rapport A/G = 1,26
(Electrophorèse des protides : légère augmentation
des globulines α_2)

Des tests cutanés ont été pratiqués dont nous parlerons plus loin.

OBSERVATION N° 3

Monsieur L ... âgé de 53 ans est hospitalisé pour la première fois le 9 Juin 1957 dans le Service du Docteur KLOTZ pour des troubles liés à l'alcoolisme chronique.

Ses antécédents sont chargés :

L'intoxication éthylique a débuté avec l'adolescence et s'est poursuivie depuis à part deux périodes de sevrage, l'une de l'âge de 26 ans où le diagnostic de cirrhose est porté à l'occasion d'une poussée ascitique, jusqu'à 30 ans; l'autre de 1939 à 1945 pendant les années de captivité en Allemagne. Cette longue intoxication, très importante (1 litre de vin et 1 litre de bière à l'heure actuelle, beaucoup plus autrefois) n'a pas été mal supportée. Certes le sujet se sait porteur d'une cirrhose mais il n'en a guère souffert mises à part deux ou trois poussées ascitiques régressives. Il n'a jamais fait d'ictère, ni d'hémorragie digestive. Récemment sont apparus les signes fonctionnels d'une polynévrite des membres inférieurs.

Sur ce fond d'alcoolisme chronique se sont greffés :

- 1) Un mal de Pott découvert en 1945, greffé à deux reprises (1945 et 1948), ayant laissé à titre de séquelles une cyphoscoliose considérable.
- 2) Une tuberculose pulmonaire traitée médicalement en 1953
- 3) Un grave accident de la voie publique en 1953 également (multiples fractures des côtes droites et fracture de jambe)
- 4) Des coliques de plomb en 1930, à l'âge de 26 ans.
- 5) Un diabète découvert à l'occasion de la tuberculose pulmonaire et n'ayant jamais été traité.

6) Une intolérance élective pour le poisson. Chaque ingestion est suivi de prurit à tel point que, de lui-même, le sujet a supprimé le poisson de son alimentation.

PREMIER SEJOUR

L'examen clinique (9 Juin 1957) met en évidence la conservation de l'état général. Le poids est à 63 Kg 500 pour 1 m 51 (taille faussée par la déformation rachidienne). Les signes de polynévrite alcoolique sont nets : crampes dans les mollets, surtout nocturnes, paresthésies des mollets et abolition des réflexes achilléens. Le foie est palpable, légèrement augmenté de volume, de consistance dure. Il n'y a pas de splénomégalie. Il existe peut-être une minime lame d'ascite. Le reste de l'examen clinique n'apporte rien.

Un certain nombre d'examens complémentaires sont pratiqués :

- Exploration hépatique :

Il n'y a pas d'atteinte hépato-cellulaire

- taux de prothrombine	100 %	
- cholestérol total	2,80 g	{ °/°°
- cholestérol estérifié	1,50 g	
- protidémie	79 g	
- albuminémie	49 g	

Il n'y a pas de signes " inflammatoires "

- globulinémie	30 g °/°°
- électrophorèse des protéines	: normale
- thymol test	8 U.V.
- céphaline cholestérol	0

Il n'y a pas de rétention biliaire

- bilirubinémie 4 mg ‰

- Numération globulaire, formule sanguine

- G.R.	4.300.000	Hb	85%	Vg	0,98
- G.B.	8.000 dont :	Polynucléaires neutrophiles	62		
		" éosinophiles	3		
		Lymphocytes		28	
		Monocytes		7	

- Les réactions sérologiques de la syphilis sont négatives

- la radio pulmonaire ne montre pas de lésions parenchymateuses et les recherches de BK dans l'expectoration sont négatives à trois reprises.

- l'urée est à 0,20 g p. 1000

- il existe une glycosurie modérée. La glycémie à jeun est à 1,35 g‰

Le traitement institué est fait de vitamine K, et vitamine B1*, le sujet reçoit ainsi pendant onze jours consécutifs de la vitamine B1 par voie intra-musculaire. Ce traitement n'entraîne aucun malaise. La dose injectée est de 100 mg par jour en une injection. Le 19 Juin, se sentant bien, Monsieur L ... sort sur sa demande.

PERIODE INTERMEDIAIRE

Du 19 Juin à la fin Décembre 1957, soit pendant près de 6 mois, Monsieur L ... va bien et travaille normalement malgré la persistance des signes fonctionnels de polynévrite. Il ne reçoit aucun traitement.

* Vitamine B1 fournie par la pharmacie centrale de l'Assistance Publique de Paris dosée à 100 mg pour 1,5 mL.

. Le 7 Janvier, nouveau malaise beaucoup plus intense, débutant dès la fin de l'injection.

- urticaire généralisée avec prurit

- céphalées violentes avec sensation d'éclatement de la tête, de cuisson de la face et bourdonnements d'oreille.

- état nauséux avec vomissements

- lipothymie.

Celle-ci dure quelques minutes, l'urticaire lui survit environ 1 heure.

Le pouls et la T.A. n'ont pas été notés.

. Le diagnostic d'intolérance à la thiamine est invoqué. Un changement dans le personnel infirmier va le confirmer. En effet par suite d'une erreur de transmission, le 8 Janvier, une 4ème injection de thiamine est faite, alors que les extraits hépatiques et la strychnine sont arrêtés. Le malaise est immédiat, analogue au précédent.

. A partir du 9 Janvier la thiamine est supprimée et les extraits hépatiques repris sans aucun trouble.

Le patient est alors transféré dans notre service où sont effectués les tests cutanés dont il sera fait mention plus loin.

OBSERVATION N° 4

Madame Mer ... âgée de 69 ans nous a été confiée par son médecin traitant, le Docteur HAFNER que nous tenons à remercier de la marque de confiance qu'il nous a donnée.

Son histoire est la suivante :

Le 16 Janvier 1958 cette patiente reçoit la première injection d'une série de Vitamine B1, 100 Mg; Vitamine B12 1.000 γ*

Quelques minutes après l'injection, la malade est prise de nausées puis vomit et se sent lipothymique. Elle a à peine le temps de s'allonger et l'infirmière la voit dans un état si alarmant qu'elle fait appeler le médecin d'extrême urgence en lui annonçant le décès imminent. Le Docteur HAFNER arrive un quart d'heure plus tard et trouve la malade dans le coma. La pâleur est impressionnante les extrémités sont froides. Le pouls radial est imprenable. La T.A. maxima est à 5. Les mouvements respiratoires sont très espacés. Le coeur bat très faiblement.

Il s'agit donc d'un collapsus dramatique avec troubles du rythme cardiaque et respiratoire.

La malade reçoit du camphre et des analeptiques. Peu à peu elle se recolore et émerge du coma. Après une demi-heure, elle reconnaît les gens, recommence à parler et à bouger. Après 3/4 d'heure elle se sent bien. Sa T.A. est remontée à 8 (chiffre habituel de 18 à 20). Mais elle ne se remettra jamais complètement de cet accident. En effet à son décours apparaît un tremblement parkinsonnien localisé à l'hémicorps gauche lié selon toute vraisemblance à un ramollissement ischémique consécutif à la chute tensionnelle.

L'interrogatoire de cette malade apprend que 3 ou 4 ans plus tôt elle a reçu une série de Vitamine B1 100 mg - Vitamine B12 1000 γ*. Les six injections ont été bien supportées.

* Vitamine B1 100 mg - Vit B12 1000 γ Sobio

* * Delagrangé

Par ailleurs cette malade souffre d'un diabète ancien, non acidotique, révélé en 1945 par une staphylococcie cutanée. Elle est soignée par le régime et a reçu quelques séries d'insuline. De plus, elle est atteinte d'une arthrose rachidienne responsable de douleurs sciatiques et de lombalgies qui ont donné lieu aux différentes prescriptions de Vitamine P1.

Madame Mer ... n'a pas d'autres antécédents pathologiques. Elle n'a jamais fait la moindre manifestation de type allergique.

Une jeune soeur de cette malade âgée de 49 ans a fait dans le courant de Février 1958 un accident absolument identique à celui de notre patiente.

Dans les minutes suivant l'injection d'un produit contenant de la vitamine B1, elle est tombée dans le coma et a été amenée à l'hôpital Cochin où elle n'a repris connaissance que 4 heures plus tard.

Nous n'avons malheureusement pas pu examiner nous-mêmes cette personne qui n'a pas répondu aux lettres que nous lui avons adressées.

Des tests cutanés ont été pratiqués. On en trouvera le résultat plus loin.

OBSERVATION N° 5

Cette observation nous a été communiquée par le Docteur C. LAPRESLE que nous tenons à remercier.

Monsieur René Jou ... 38 ans, routier-déménageur est admis le 10.3.60 dans le Service du Docteur LAPRESLE à l'Hôpital Saint Antoine pour le réveil récent d'un syndrome ulcéreux.

Le 12.3.60 : Il reçoit pour la première fois une injection intra-musculaire de 100 mg de Vitamine B1*.

- dix minutes après environ apparaissent des démangeaisons viciantes; elles débutent dans la paume des mains et se généralisent en quelques minutes à tout le corps.
- Cinq minutes après le début du prurit (15' après l'injection) apparaissent à peu près simultanément des symptômes nouveaux :
 - = une urticaire généralisée, cuisante et prurigineuse, accompagnée de bouffissure discrète de la face et de larmoiement
 - = des sueurs profuses mouillant la literie
 - = de la céphalée, diffuse, d'intensité modérée
 - = une douleur constrictive atrocement pénible
 - siégeant dans tout le thorax depuis la base du cou jusqu'à la région sous costale,
 - irradiant dans le cou et dans les deux membres supérieurs depuis le moignon de l'épaule jusqu'aux coudes,
 - = des troubles digestifs : coliques avec épreintes et faux besoins, nausées violentes.

* Vitamine B1 Méram 100 mg dans 1,5 ml.

- Encore cinq minutes s'écoulent et le patient se lève.

Il est capable d'aller seul quelques mètres plus loin pour vomir de la bile, et pour émettre quelques glaires par l'anus.

Il revient seul à son lit ayant bien supporté la position debout.

- C'est alors qu'un médecin est appelé environ 30 minutes après le début des troubles :

L'examen met en évidence :

- Le collapsus périphérique : T.A. 7/5
: coeur rapide et régulier
- La dyspnée asthmatique : bradypnée avec à l'auscultation râles sybillants diffus expiratoires
- L'urticaire diffuse et les sueurs

Les symptômes fonctionnels sont encore très violents (douleur thoracique, coliques intestinales et céphalée)

- Une injection de 50 mg de prométhazine et de camphre est pratiquée par voie Intra-musculaire. En quelques minutes tous les troubles disparaissent mais le sujet reste obnubilé quelque temps.

- 3/4 d'heure après le début : la T.A. est à 11,5

le N.F.S. donne les résultats suivants :

G.R. : 4.650.000

G.P. 10.500

dont P.N. 57

P.E. 1

L 39

Mono 3

- 1 heure après le début des troubles le sujet est complètement guéri, la T.A. est revenue à son chiffre habituel (14/6), le coeur est encore un peu accéléré à 100 par minute.

- Le lendemain un E.C.G. est enregistré : il est normal

Les antécédents de ce patient sont les suivants :

- . = blessure de guerre à la jambe droite en 1945
- = épisode dépressif en 1945 traité par des barbituriques et des injections intraveineuses de calcium
- = en 1945 également ulcère de la petite courbure vérifié à la radio, traité pendant plus d'un an par du Bismuth per os, de la potion de collargol, du gardénal et plusieurs séries de 12 injections I.V. de Laristine.
- = en 1948 intervention pour obstruction nasale chronique liée à une déviation de cloison.
- . Il n'a aucun antécédent allergique personnel : ni asthme, ni urticaire, ni oedème angioneurotique, ni coryza spasmodique, ni migraines, ni dermite artificielle.
- . Dans sa famille, le père et la fille unique du malade, âgée de 11 ans, sont indemnes d'accidents allergiques. Sa mère par contre, âgée de 69 ans est atteinte depuis la quarantaine d'un asthme rebelle
- . Il ne se rappelle pas avoir reçu de la vitamine B1.

Dans les jours suivants, le patient est soumis à une série d'investigations destinées à confirmer le diagnostic d'hypersensibilisation de type immédiat qu'impose la clinique.

OBSERVATION N° 6

Madame CAS ... Yvette, âgée de 49 ans, entre dans le Service du Professeur Agrégé BOUDIN le 12.3.60 pour urticaire généralisée fébrile.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Le premier élément en date est apparu le 10-3-60 à 20 heures. Le début a été marqué par du prurit féroce de la région mastoïdienne droite. La malade remarque une tuméfaction suintante de la région sans que l'on puisse faire préciser si le suintement est dû à la rupture d'une bulle ou à l'excoriation d'une papule par le grattage.

Dans la nuit du 10 au 11 le prurit s'étend. Son intensité est maximum à la paume des mains.

Le 11 au réveil la face est boursouflée et rouge. La description que donne la malade est hautement évocatrice d'oedème de Quincke d'autant que l'oedème s'atténue en quelques heures.

Dans la journée du 11 Madame CAS ... remarque des plaques rouges sur le tronc, les fesses, les membres. Elle ne peut dire si chaque élément est fixe et durable ou si l'éruption est faite d'éléments fugaces migrants.

Le 12 les troubles persistent. La fièvre est à 38°3 et l'hospitalisation est décidée.

L'EXAMEN DU 13 AU MATIN

1) Met en évidence une éruption polymorphe

- Certains éléments sont très typiques d'urticaire marginé aberrant de Marfan, dessinant sur le front, sur les avant-bras et les cuisses de longues courbes festonnées, circonscrites, saillantes et rouges.
- Au dos des doigts, sur les faces dorsales des premières phalanges existent quelques papules urticariennes typiques, bien limitées, oedemateuses, rouges et prurigineuses.
- En plusieurs endroits des membres l'éruption a l'aspect de médaillons de 3 à 5 cm de diamètre, très bien arrondis ou quelque peu polycycliques à centre déprimé, gris violacé, assez pâle, à bordure large de 5 à 10 mm saillante rouge vif. L'aspect est très caractéristique de l'érythème polymorphe érythémato-papuleux.
- A la face postérieure des épaules, dans la région trochantérienne droite, à la partie haute du sillon interfessier, l'éruption est faite de grandes plaques grises violacées dont la périphérie est par place nettement marquée par un bourrelet identique à celui des médaillons, par place mal limitée d'avec la peau saine. La bordure en effet se détache de la plaque par endroits pour dessiner plus ou moins à distance d'elle des festons typiques.
- Ainsi l'aspect dermatologique est mixte, évoquant autant l'urticaire que l'érythème polymorphe.

2) Le reste de l'examen clinique est assez pauvre

- . Toutes les muqueuses sont normales
- . Il n'y a ni hépato, ni splénomégalie
- . Par contre on palpe dans les 2 aines, la région épitrochléenne droite et les aisselles une micropolyadénopathie sensible à la pression.

- . L'état général est bon quoique la fièvre soit à 39°.
- . La N.F.S. apprend l'existence d'une hyperleucocytose modérée (10.500 G.B. mm³) avec 3% de polynucléaires éosinophiles.

L'INTERROGATOIRE DE LA MALADE

Va mettre sur la voie du diagnostic

- 1) En effet depuis le milieu de Février 1960 Madame CAS ... traîne des signes de bronchite : toux et expectoration peu abondante mucopurulente.

. A partir du 26 Février elle reçoit différents traitements

- . Les 27 et 29 Février, le 2 Mars elle reçoit une injection I.M. de Didromycine 0,50 g, Bipénicilline 500.000 unités.
- . Le 4 Mars, non améliorée; elle va voir son médecin qui lui prescrit : - du phénobarbital per os (0,10 g/ 24 h)
 - des suppositoires d'Optalidon à mettre en place le soir
 - des injections de Vitamine B1 100 mg
Vitamine B12 1000 Y.

Trois injections de cette association Vitamine B1 - Vitamine B12 sont faites les 5, 7 et 9 Mars (la troisième injection est faite le 9 Mars à 13 h 30). Ces trois injections sont parfaitement tolérées n'entraînant dans l'immédiat aucun trouble local ou général. Le soir du 10 Mars, date de début de l'éruption, elle a bien pris son phénobarbital mais n'a pas mis en place le suppositoire d'optalidon.

Ainsi l'association de l'éruption que nous avons décrite jointe à la notion de multiples traitements per os et parentéraux conduit au diagnostic clinique d'éruption d'origine médicamenteuse dont il reste à préciser le facteur responsable.

2) L'interrogatoire n'apporte pas grande chose de plus.

- . La malade a été opérée 15 ans auparavant de grossesse extra-utérine.
- . Elle n'a aucun antécédent indiscutable de maladie allergique. Tout au plus trouve-t-on des migraines depuis quelques mois.
- . L'enquête familiale est pauvre. La malade n'a pas connu ses parents. Sa soeur unique est morte et paraît avoir été indemne de maladies allergiques.

EVOLUTION

- A partir du 13.3.60 le traitement est mis en route fait de 3 injections I.M. de 50 mg de prométhazine, remplacées dès le lendemain par 3 comprimés par 24 heures.

± Spontanément - ou sous l'effet du traitement - on assiste

- . A la défervescence progressive - Le 15 la malade est apyrétique
- . A la diminution du prurit qui persiste cependant pendant 48 heures aux paumes des mains où apparaît une hyperkératose banale
- . Au pâlissement de l'éruption.

- Divers examens sont pratiqués le 14.3.60

- . Recherche de cellules L.E. = négative
- . N.F.S. : normale.

. Culot urinaire = normal

. La recherche d'albumine dans les urines est négative le 14.3.60

La preuve de la responsabilité de la vitamine B₁ est faite par les tests cutanés dont nous reparlerons.

OBSERVATION N° 7

Monsieur Men ... âgée de 27 ans entre dans le service du Professeur Agrégé BOUDIN à l'Hôpital Saint Antoine le 18.3.60. Il est envoyé par son médecin pour un syndrome méningé ayant débuté quelques jours plus tôt accompagné d'une baisse de la force musculaire du membre supérieur droit.

L'examen neurologique et les examens complémentaires confirment rapidement le diagnostic de poliomyélite antérieure aiguë.

SES ANTECEDENTS SONT LES SUIVANTS :

1 - En Octobre 1954 il commence à travailler dans l'atelier de synthèse chimique de la vitamine B1 d'un grand Laboratoire. Il est employé au dernier poste de l'atelier à la purification de la poudre brute contenant la vitamine B1. Cette poudre brute subit un certain nombre de manipulations qui aboutissent à l'isolement par cristallisation du chlorhydrate de Thiamine en poudre.

Quelques semaines après le début de ce travail il ressent des démangeaisons entre les doigts et sur le dos des mains.

En quelques jours apparaissent dans les zones prurigineuses des macules érythémateuses qui rapidement se couvrent de vésicules dont l'excoriation laisse suinter de la sérosité. La description que le malade donne de ces faits vieux de 6 ans évoque une dishydrose eczématiforme.

Il continue le même travail et durant la quinzaine suivante, les lésions s'étendent aux deux avant-bras jusqu'aux coudes.

Après 15 jours apparaissent des signes à distance : picotement conjonctival, oedème et rougeur des paupières.

Durant toute cette période, il n'a eu ni migraines, ni coryza spasmodique, ni dyspnée asthmatique.

- 2 - Trois semaines après le début il est chargé de poste. En 1 à 2 jours le prurit cesse. En une semaine la guérison est complète.

Pendant quelques mois il travaille, toujours dans l'atelier de synthèse de la vitamine B1 à différents emplois, par exemple à la purification du noyau thiazol. Il n'a aucun ennui durant cette période.

- 3 - Il est à nouveau changé d'affectation et occupe l'avant-dernier poste de la fabrication de la vitamine B1. A ce poste il se rappelle avoir utilisé une solution de la fraction thiazolique et une poudre contenant la fraction pyrimidique. Des opérations successives aboutissaient à la poudre brute sur laquelle il travaillait initialement.

Au bout de quelques semaines, l'eczéma des mains réapparaît. Au prix de très grandes précautions, évitant au maximum le contact avec toute poudre, ou toute solution, il réussit à composer pendant 3 ans avec des lésions identiques à celles de la première poussée quoique localisées aux mains. La dermite artificielle subit quelques rémissions fugaces (8 à 10 jours) alors même que le travail est poursuivi. La guérison complète survient durant les deux congés annuels qu'il prend durant cette période. Les deux fois, les mains guérissent en quelques jours et la rechute se produit quelques semaines après la reprise du travail.

- 4 - Finalement au retour des vacances de 1957, il est affecté à d'autres chaînes de fabrication que celles du chlorhydrate de thiamine. Il est depuis lors définitivement guéri. Quand commencent les premières

douleurs de la poliomyélite qui l'amène à l'hôpital, son médecin propose de le traiter par des injections de Vitamine B1 que le patient, alarmé refuse. Il accepte de prendre cette vitamine per os - 24 cachets dosés à 250 mg sont absorbés en quelques jours sans aucune réaction générale ou focale.

Par ailleurs ce sujet est indemne de tout antécédent allergique; de même ses parents et collatéraux.

Au cours de son hospitalisation dans le service il subit un certain nombre de tests cutanés dont nous exposerons le résultat plus loin.

Il faut mentionner que - aux dires de notre patient - l'atelier de synthèse de la vitamine B1 n'a pas très bonne réputation et que deux types d'ouvriers s'y observent : les uns ne subissent aucun trouble et restent dans l'atelier des années, les autres moins nombreux sont atteints d'eczéma, de coryza spasmodique, d'asthme même et doivent de ce fait changer de postes fréquemment.

EVOLUTION

Quelques jours après son admission dans le service, soit rappelons le 3 ans après la guérison de l'eczéma, et peu après que de la vitamine B1 buccale ait été bien tolérée ce sujet est soumis à des tests cutanés sur lesquels nous reviendrons en détail. Signalons simplement ici qu'il a fait une poussée prurigineuse et érythémateuse de la face quelques heures après une cuti-réaction faite à un avant-bras avec une goutte de vitamine B1 spécialisée à la concentration de 12,5 mg/ml.

OBSERVATION N° 8

Madame T ..., Vietnamiennne, âgée de 29 ans, accouche à terme le 5 Février 1958.

- Deux mois auparavant, à l'occasion d'une période d'asthénie elle a été traitée par des injections quotidiennes, vingt en tout, de Vitamine B1 (la dose n'est pas possible à faire préciser). Elle a parfaitement supporté ce traitement.

- Au décours de l'accouchement, la constatation d'un souffle systolique la diminution des réflexes rotuliens, l'asthénie conduisent au diagnostic d'avitaminose B1 que l'on décide de traiter par une nouvelle cure de thiamine à raison d'une injection quotidienne.

- La première injection intra musculaire de 100 mg est bien tolérée.
- La seconde injection, absolument identique est suivie au bout de quelques minutes de l'apparition de prurit puis d'un placard érythémateux au point de piqure. Très rapidement le prurit et l'érythème diffusent à tout le corps en même temps qu'apparaissent des picotements labiaux, un oedème angio-neurotique de la face et de la langue. La T.A. n'a pas été prise. La malade est traitée par de la prométhazine par voie buccale. Une heure après l'injection tout trouble a disparu.

Cette malade est revue quelques mois plus tard à l'occasion d'un incident identique consécutif à l'application de pommade à l'auroéomycine sur une plaie cutanée.

Elle a refusé tout test cutané.

OBSERVATION N° 9

Madame X ..., Vietnamiennne, vient consulter pour de l'asthénie et pour la diminution de force des membres inférieurs. Le diagnostic de polynévrite par avitaminose B1 est confirmé par l'examen neurologique qui, outre la diminution de la force musculaire segmentaire met en évidence la diminution des réflexes rotuliens.

Dès la première injection de Vitamine B1 la malade fait un choc sévère:

- . 5 minutes après l'injection elle est lipothymique.
- . quelques instants après, elle fait une crise convulsive généralisée avec dans un premier temps de quelques minutes, mouvements cloniques d'un membre supérieur, perte d'urines et des matières, mousse sanglante aux lèvres, puis dans un second temps coma avec hypotonie diffuse.
- . 30 minutes après l'injection elle émerge du coma.
- . Quelques heures plus tard elle est complètement rétablie.

Il n'a pas été possible, chez cette malade, amenée dans le coma à l'hôpital et sortie quelques heures plus tard de pratiquer d'enquête allergique.

B : ANALYSE DE CES NEUF CAS

Huit observations concernent des accidents consécutifs à l'injection parentérale de solutions spécialisées de Vitamine B1, l'une (obs. 7) a trait à une dermatose professionnelle due à des contacts cutanés répétés.

1 : La responsabilité du chlorhydrate de thiamine nous paraît indiscutable pour plusieurs raisons :

= dans quatre cas (obs. n° 1, n° 5, n° 8 et n° 9) l'accident survient presque immédiatement après une injection de Vitamine B1 isolée.

= dans quatre cas l'injection de Vitamine B1 est faite en même temps que d'autres traitements.

Cependant nous retenons la responsabilité de ce médicament

= dans les observations n° 2 et n° 4 en raison de la réponse des tests cutanés (voir plus loin) négatifs pour la Vitamine B12 administrée simultanément, positifs pour la Vitamine B1.

= dans l'observation n° 3 du fait de l'excellente tolérance des extraits hépatiques et de la strychnine injectés avant et après les accidents.

= dans l'observation n° 6 en raison de la réponse positive pour la seule Vitamine B1 aux tests cutanés faits avec les différents médicaments administrés durant la même période.

= Dans un cas (observation n° 7) la responsabilité du chlorhydrate de thiamine est moins évidente. Ce patient travaillait

en effet au contact de ce corps mais aussi au contact de produits intermédiaires de sa synthèse, parties de la molécule thiaminique ou impuretés.

On peut cependant affirmer la responsabilité d'un corps présent au terme des opérations de synthèse dans la poudre "purifiée". En effet, nous y reviendrons, une cuti-réaction effectuée avec une Vitamine B1 commercialisée a donné une réaction non seulement locale mais aussi à distance dans une zone antérieurement atteinte par l'eczéma.

2 : L'étude du terrain

- . L'âge des malades varie entre 27 et 71 ans.
- . Il y a 6 femmes pour trois hommes.
- . Dans deux cas (observations 8 et 9) le terrain est modifié du fait d'une avitaminose B1 en évolution. Expérimentalement dans des conditions absolument différentes de celles observées en clinique, MOURIQU ANDet Coll. ont montré le rôle favorisant d'une telle avitaminose B1 sur le choc thiaminique du pigeon. Si l'un de nos sujets éthylique notoire, porteur d'une polynévrite des membres inférieurs, peut à la rigueur être tenu lui aussi pour sujet suspect d'avitaminose B1, les six autres sujets n'ont aucun des stigmates de celle-ci.
- . L'existence d'un " terrain allergique " est certaine pour 3 de nos malades : eczéma, urticaire dans l'observation n° 2; urticaire au poisson dans l'observation n° 3; accident d'hypersensibilité à l'auréomycine ou à son excipient dans l'observation n° 8. Ce même terrain est probable chez trois de nos patients : migraines dans l'observation n° 6; asthme maternel dans l'observation n° 5; accident consécutif à une

injection de B1 chez la soeur de notre malade (observation n° 4). Il manque dans l'observation n° 7.

Dans deux cas de tels antécédents n'ont pas été recherchés.

On peut donc admettre que 6 sur 9 de nos malades, au moins, sont personnellement des allergiques ou appartiennent à une famille entachée d'allergie.

3 : l'agression responsable

- α - A nous en tenir aux accidents que nous avons personnellement observés, (onze accidents puisque le malade n° 3 a fait 4 accidents consécutifs) nous pouvons incriminer :
- Constamment la voie intra musculaire ce qui exclut l'hypothèse d'injections intra-vasculaires accidentelles.
 - des doses très habituelles de produit :
 - 100 mg par injection dans 6 cas,
 - 200 mg dans les quatre accidents consécutifs de l'observation n° 3. On est donc très loin des doses véritablement fortes de Vitamine B1 puisqu'il est assez courant de traiter par 500 mg ou 1 g par jour, et par voie parentérale des encéphalopathies carentielles du type Gayet-Wernicke. (dans un cas (obs. n° 8) la dose injectée est inconnue)
- β - Si l'on fait entrer en ligne de compte les accidents retrouvés par l'interrogatoire dans nos deux observations n° 1 et 2, le nombre total des accidents faits par nos huit malades atteint 13, tous consécutifs à la voie intra-musculaire.

Dans un de ces deux cas (obs n° 1) la dose responsable est connue : elle est de 100 mg.

Ainsi nos huit malades ont fait 13 accidents dus à des injections

= tous consécutifs à une injection intra-musculaire

= 7 d'entre eux se sont produits après une dose de 100 mg, quatre après 200 mg, deux après une dose inconnue.

Nous verrons plus loin que, comme la voie intramusculaire la voie intraveineuse peut être génératrice d'accidents graves.

- Dans un cas (observation n° 7) le contact sensibilisant a eu lieu par voie cutanée essentiellement, sans doute aussi par inhalation de poudre ou de gouttelettes. Il est intéressant de noter que l'introduction de Vitamine B1 par voie buccale chez ce sujet ne détermine aucun trouble tandis qu'une réaction focale survient après cuti-réaction.

4 : L'existence d'injections antérieures de Vitamine B1 est à priori, une notion fondamentale pour pouvoir incriminer ou écarter l'hypothèse d'une sensibilisation au médicament. Disons seulement ici, puisque nous y reviendrons plus loin, que si le fait de découvrir cet antécédent a une grande valeur, le fait de ne pas le trouver ne signifie sans doute pas grand chose soit que la Vitamine B1 elle-même ne soit pas l'allergène mais une imureté existant ailleurs (Rajka et Vincze) soit que la vitamine B1 étant l'allergène existe une sensibilisation de groupe avec un corps voisin porteur d'un noyau thiazolique, ou pyrimidique ou des deux ensembles, qu'il s'agisse de thiamine ou de cocarboxylase .

a - Quoiqu'il en soit de tels antécédents d'injections antérieures existent dans 6 de nos cas. Dans les deux autres, cette notion ou bien n'a pas été cherchée (obs. n° 8) ou bien n'a pu être mise en évidence (obs. n° 5) malgré un interrogatoire attentif et orienté. Dans les 6 autres cas les antécédents sont nets :

4 injections durant les 13 jours précédant l'accident dans l'observation n° 1; au moins une série de 8 injections 6 ans plus tôt dans l'observation n° 2 ; 11 injections 5 mois et demi auparavant dans l'observation n° 3; 6 injections 3 ou 4 ans plus tôt dans l'observation n° 4; 2 injections 4 jours et 2 jours plus tôt dans l'observation n° 6; 20 injections quotidiennes deux mois plus tôt et la première injection de la série responsable (obs. n° 8). Dans un cas (obs. n° 7) ces injections sensibilisantes sont remplacées par des contacts cutanés répétés parfaitement tolérés.

b - Il nous paraît important de noter que l'intervalle libre entre la dernière injection connue et l'injection déclenchante est très variable : 7 jours (obs. 1); 6 ans (obs. 2); 5 mois et $\frac{1}{2}$ (obs. 3); 3 ou 4 ans (obs. 4); 48 heures (obs. 6); 24 heures (obs. 8).

La durée de l'intervalle libre ne paraît avoir aucune incidence sur la gravité de l'accident. Par exemple le choc est aussi sévère quand l'intervalle libre est très court (obs. 8) que très long (obs. n° 2).

- c - On pourrait nous reprocher de fausser la recherche des antécédents en partant de l'accident observé par nous et non pas du premier accident ressenti par le malade. Cette remarque s'applique en effet au cas n° 2 où l'avant dernière injection avait déjà été mal tolérée, mais c'était la 8ème d'une série. Il en est de même pour le cas n° 1 où la 1ère injection de la série a donné quelques troubles, mais la malade croit bien avoir déjà reçu de telles injections.

Ainsi dans nos 9 observations l'existence d'injections antérieures de Vitamine B1 est certaine 5 fois et probable une fois avant le tout premier accident (l'enquête anamnétique n'a pas été faite une fois et est restée négative une fois) consécutif à l'usage de la voie parentérale (8 cas); l'existence de contacts cutanés sensibilisants est nette dans le dernier cas (obs. 7).

- 5 - Le type chronique des accidents que nous avons observés impose le diagnostic de manifestations allergiques.

✕ - Dans deux de nos cas, ce diagnostic ne saurait être mis en doute.

- Dans l'observation n° 6 le syndrome réalisé est identique à celui de la maladie sérique. L'injection déclenchante a eu lieu 30 heures environ avant le début.

- Dans l'observation n° 7 l'eczéma a bien les caractères d'une dermatose allergique :

- . début par les zones les plus exposées
- . extension des lésions à distance

- . guérison en quelques jours aux quatre interruptions du contact (changement de poste, vacances)
 - . récidive dans les délais variables après la reprise du contact
 - . surtout récidive dans une zone antérieurement atteinte après cuti-réaction introduisant dans l'organisme au maximum 1250 γ du produit.
- Ces deux cas indiscutablement allergiques sont d'ailleurs très éloignés du " choc thiaminique " classique.

β - C'est dans ce groupe que se placent nos 7 autres cas.
Nous pensons qu'ils doivent être considérés comme des chocs anaphylactiques pour plusieurs raisons :

- 1 = premièrement la rapidité d'apparition des troubles après l'injection déclenchante. Le délai le plus long est de 10 minutes (obs. 5); le plus court est de quelques instants (obs. 3) puisque l'aiguille est encore fichée dans la fesse quand apparaît le prurit facial; le délai habituel est de l'ordre de quelques minutes.
- 2 = secondement le caractère même des troubles observés où dominant
 - = une vasodilatation brutale, atteignant la peau où elle se traduit soit par la sensation de chaleur, soit par les sueurs, soit au maximum par l'oedème urticarien (cas n° 1, 2, 3, 5, 8), la vascularisation encéphalique où elle entraîne des céphalées violentes (obs 2, 3, 5). Cette vasodilatation paraît expliquer de façon satisfaisante le collapsus

tensionnel noté dans les observations n° 1, 2, 4, 5.

= un spasme des fibres lisses responsable des coliques avec épreinte ou diarrhée des observations 1, 5; des nausées avec ou sans vomissements des cas 1, 3, 4, 5; de la dyspnée asthmatique de l'observation n° 5.

3- En troisième lieu se place l'effet spectaculaire des thérapeutiques utilisées qu'il s'agisse de prométhiazine qui notamment dans l'observation n° 5 interrompt en quelques minutes sous nos yeux ou choc anaphylactique dramatique, ou de phényl épinéphrine qui jugule les troubles avant que nous ne voyions la malade dans la première observation.

Dans ces observations, la lypothymie ou le coma nous semblent être la conséquence du collapsus tensionnel. C'est celui-ci qui fait la gravité de l'accident. Si nous avons eu la chance sur 7 cas de n'enregistrer aucune mort, nous rappellerons cependant que dans l'observation n° 4 s'est constitué à l'occasion du choc un ramollissement ayant entraîné un héli-parkinson.

6 - Au terme de ce chapitre il nous semble possible de dégager par la seule étude clinique de nos cas les faits suivants :

= les solutions spécialisées de Vitamine B1 contiennent un produit auquel l'organisme humain est capable de se sensibiliser.

= la sensibilisation peut être acquise par contact cutané, ou par injections parentérales.

= Elle est susceptible de déterminer, à l'occasion d'un contact ultérieur, même après un très long intervalle libre des

accidents dont certains, immédiats sont de type anaphylactique, dont d'autres plus rares évoquent un accident par hypersensibilité de type retardé.

Nous nous proposons dans les pages suivantes consacrées à l'étude des réactions cutanées chez 7 de ces neuf patients d'étayer cette hypothèse clinique.

CHAPITRE II

Pour essayer de démontrer la nature allergique des accidents observés nous avons utilisé essentiellement des tests cutanés accessoirement la recherche d'anticorps circulants.

A - LES TESTS CUTANES

1 = Dans une première étape nous avons pratiqué des tests cutanés avec différentes solutions spécialisées de Vitamine B1.

a : L'intradermo-réaction demande un minimum de précautions techniques. Le tableau suivant montre en effet avec quelle fréquence surviennent chez des sujets témoins de fausses réactions positives pour les concentrations supérieures à 1 mg/ml. Elles sont caractérisées par la survenue immédiate d'une vive brûlure au point d'injection, l'apparition en moins de 5 minutes d'une papule urticarienne et d'un halo rouge et cuisant alentour, l'atténuation des signes vers la trentième minute, leur disparition en 1 heure environ. Ces faits s'expliquent facilement par le pH acide de la plupart des solutions de chlorhydrate de thiamine.

Concentration de la solution (mg/ml)*	Nombre de sujets testés	Réponses positives	Réponses nulles
66	5	5	0
20	18	15	3
10	14	5	9
1	19	0	19

* I.D.R. effectuées avec la Vitamine B1 fournie par l'Assistance Publique de Paris dosée à 66 mg/ml et diluée juste avant l'emploi dans du sérum physiologique.

b : La cuti-réaction est beaucoup plus fidèle. En effet l'étude de 40 sujets témoins avec différentes spécialités [12 fois Bevitine à 100 mg/ml; 12 fois Benerva à 100 mg/ml; 9 fois vitamine B1 A.P. à 66 mg/ml; 7 fois Vitamine B1-B12 Delagrangé dosée à 50 mg/ml de Vitamine B1] ne nous a pas montré de fausses réactions.

c : Ces faits expliquent que nous ayons donné la préférence à cette deuxième méthode dans la plupart des cas que nous avons testés.

- Toutes les cuti-réactions ou I.D.R. ont été faites à l'avant bras avec à portée de main une ampoule de phényl épinéphrine et une de prométhazine.
- Dans un premier temps nous avons procédé aux cuti-réactions avec les préparations spécialisées non diluées soit à des concentrations élevées allant de 50 mg/ml (Vit. B1 - B12 Delagrangé) et 66 mg/ml (B1 - A.P.) à 100 mg/ml (Bénerva Roche, Bévitine Spécia). Enhardis imprudemment

par l'excellente tolérance malgré de fortes réactions locales dans nos 2 premiers cas (obs. 2 et 3) nous avons dans le cas n° 4 accumulé les risques en pratiquant simultanément plusieurs cutis. Il est apparu en même temps que la réaction précoce locale une réaction générale immédiate reproduisant un choc en miniature spontanément curable en 20 minutes (picotement et rougeur de la face et des mains, larmoiement, lipothymie, tachycardie).

- Par la suite (observation n° 5, 6 et 7) nous sommes revenus à des règles de prudence élémentaire :
- cutis faites une par une et espacées d'une heure au moins
- solutions diluées respectivement à 7,5 mg/ml dans l'observation n° 5 2 mg/ml dans l'observation n° 7; par contre dans l'observation n° 6 où le risque nous avait paru moindre puisqu'il s'agissait d'une hypersensibilité retardée, nous avons utilisé le produit commercial tel quel.

Malgré ces précautions le malade de l'observation 7 a fait une poussée d'eczéma de la face dans les heures suivant la cuti-réaction.

Les résultats de ces épreuves sont consignées dans le tableau suivant.

Ce tableau montre l'absence de spécificité des diverses spécialités en ce qui concerne les accidents allergiques. Ce fait ayant été établi pour 3 observations (n° 2, 3 et 4) de façon indiscutable, nous avons ensuite pris l'habitude de tester nos autres malades avec la première vitamine B1 disponible.

Les réactions ont été de type précoce chez 6 sujets, apparaissant dans les 5 premières minutes, disparaissant en 1 heure environ. Elles ont toutes été contrôlées par un témoin (sérum physiologique). L'observation n° 6 est le seul exemple de réponse de type tuberculinique positive à la 12 ème heure disparue à la 48 ème heure.

	Concentration	Observations						
	mg/ml	1	2	3	4 ⁺	5	6	7 ⁺
<u>CUTIS</u>								
Bénerva	100		+	+	+			
Bévitine	100		+	+	+			
B1 A.P.	66		+	+	+			+
B1 Méram	66						+	+
B1 B12 Delagrange	50		+	+	+			
B 12 Delagrange	1		0	0	0			

I . D . R .

B1 A.P.	1,5	+						
B1 Méram	1,5						+	
Produit responsable		Béner va	B1 Dela- grange	B12	B1AP	B1B12 Sobio	B1 Méram	B1B12 ?

* Solutions diluées dans ces deux cas (cf. texte) + survenue d'une réaction à distance

Il y a donc dans les ampoules spécialisées de Vitamine B1 un aller-
gène, sans doute commun aux différentes marques.

2 = Dans une deuxième étape qui n'est pas encore achevée, nous avons essayé de déterminer l'allergène responsable. A priori en effet, l'idée paraît choquante d'une sensibilisation à une vitamine.

a : Le premier temps a consisté en tests cutanés faits avec de la vitamine B1 purifiée *

1 = La purification est obtenue en partant de :

≈ 1000 g de Vitamine B1 Codex

= On obtient 705 g d'une poudre parfaitement blanche, inodore, parfaitement hydrosoluble, considérée comme du chlorhydrate de Thiamine pur.

2 = Ce corps a été utilisé dans deux conditions

- d'abord en solution extemporane dans de l'eau distillée à la concentration de 50 mg/ml. Les cuti-réactions faites avec cette solution sont restées négatives chez les cinq malades chez qui nous les avons faites (obs. 2, 3, 4, 6, 7)
- Nous avons cru pouvoir sur ces résultats négatifs éliminer le rôle de la Vitamine B1 elle-même. Une première hypothèse était possible : Etant donné que la Vitamine B1 Codex dont nous étions partis pour préparer la vitamine B1 purifiée est celle qui est utilisée pour la préparation des ampoules spécialisées, nous nous sommes demandés si l'allergène contenu dans celles-ci ne pouvait pas provenir de la dégradation du chlorhydrate de thiamine du fait de la stérilisation, ou du vieillissement, ou de ces deux facteurs associés.

* Nous tenons à remercier Monsieur Thominet des Laboratoires Delagrangue qui a bien voulu préparer cette vitamine B1 pure à notre intention.

- . Des ampoules de cette même Vitamine B1 purifiée, provenant du même stock ont été préparées, dosées à 50 mg/ml. Elles ont subi une stérilisation absolument identique à celle des ampoules du produit spécialisé.
- . Cette solution a été utilisée chez deux malades (obs. N° 6 et n° 7) en cuti-réaction. Il ne s'est produit aucune réponse précoce (obs. n° 7) ou tardive (obs. n° 6).

b : Le rôle d'une impureté devenait très probable puisque les tests cutanés positifs avec les solutions spécialisées sont négatifs avec les solutions extemporanées ou stérilisées de Vitamine B1 purifiée. Cette hypothèse n'a pas encore été vérifiée.

- . A partir du jus restant après cristallisation de la Vitamine B1 pure, il a été essayé de concentrer cette éventuelle impureté.
- . C'est ce concentrat(ou résidu sec) qui a été utilisé, dilué dans de l'eau distillée à la concentration de 50 mg/ml, ou mêlé à parties égales à la vitamine B1 purifiée dans une solution à 50 mg/ml.

Les cuti-réactions faites avec ces deux solutions sont restées négatives chez les malades des observations n° 2, 3, 4, 5, 6.

- . Ceci ne veut pas dire qu'une impureté ne soit pas en cause. En effet elle peut se trouver dans l'un des précipités intermédiaires. Elle peut même avoir disparu lors des manipulations effectuées à partir de la poudre brute puisque l'on est parti de 1000 g et que ayant additionné les poids des précipités successifs et du résidu terminal à sec on peut évaluer les pertes à 10 g environ.

Le tableau suivant résume les tests dont nous venons de parler.

		O B S E R V A T I O N S					
	CONCENTRATION	2	3	4	5	6	7
Vitamine B1 pure							
. Solution extemporane	50 mg/ml	0	0	0		0	0
. Solution stérilisée	50 mg/ml				0	0	
Résidu sec							
(solution extemporane)	50 mg/ml	0	0	0	0	0	
Vitamine B1 pure							
+ résidu sec	à 50 mg/ml	0	0	0			
(solution extemporane)							

3 = Pour mémoire, signalons que dans l'observation n° 6 d'hypersensibilité de type retardé nous avons essayé d'utiliser des patch-tests.

- Après dégraissage de la peau à l'éther un petit carré de toile de 5 mm x 5mm imbibé du produit à tester est mis en place. Le tout est couvert d'une pastille de sparadrap réputé non allergisant.

- On demande à la malade de signaler d'éventuelles démangeaisons locales. Le test est lu à la 48 ème heure.

- Des tests effectués avec des préparations commerciales de cocarboxylase (25 mg/ml), de S.C.T.Z. (hémineurine - 20 mg/ml), de Vitamine B1 Méram (66 mg/ml), de Vitamine B1 pure stérilisée * (50 mg/ml), de la solution de résidu sec * (50 mg/ml), sont restés négatifs.

* Voir plus haut le mode de préparation.

- Le fait que la réponse soit nulle avec la vitamine B1 spécialisée qui avait donné à 2 reprises une réponse de type tuberculinique par cuti-réactions, empêche de tirer toute conclusion de ces résultats en ce qui concerne la recherche d'une sensibilisation au noyau thiazol (Hémineurine) ou à la molécule elle-même (Thiamine et cocarboxylase).

B - LA RECHERCHE D'ANTICORPS CIRCULANT

- 1 = Elle a été effectuée par la méthode de Schultz-Dale avec le sérum de trois malades (observations n° 1, 2 et 3).
- = Un fragment d'iléon de cobaye ou de corne utérine de cobaye est mis en contact pendant dix minutes avec le sérum non dilué, puis soigneusement lavé.
- = On met alors au contact de l'organe " sensibilisé " une solution commerciale de Vitamine B1 * dosée à 50 mg/ml de Vitamine B1 pendant des temps variés.

Il n'a été observé aucune réponse

- 2 = Des épreuves de Prausnitz-Kustner ont été faites avec le sérum des malades des observations n° 1 et n° 5.
- Dans l'observation n° 1 le sérum a été prélevé 24 heures après le choc. 30 sujets témoins ont été " sensibilisés " par 0,1 ml du sérum non dilué introduit à l'avant-bras par Intra-dermo. Au bout de 48 heures les sujets ont été répartis en trois groupes de dix. Le premier groupe a reçu la

Vitamine B1 en intradermique au point sensibilisé (0,1 ml de Vitamine B1 A.P. diluée au millième dans du sérum physiologique - soit 0,06 mg/ml).
Le deuxième groupe a reçu 100 mg de Vitamine B1 Intra-musculaire, le troisième 100 mg per os.

Il n'a été vu aucune réponse positive quelle que soit la voie d'introduction de l'allergène supposé.

- Dans l'observation n° 5 l'épreuve de Prausnitz-Kustner a été faite à deux reprises selon la même technique que plus haut, mais en n'utilisant que la voie intradermique pour introduire au point sensibilisé la vitamine B1 (B1 Méram, 1,5 mg/ml)
- 4 témoins ont été testés avec le sérum prélevé au moment même du choc, 4 autres témoins ont reçu du sérum prélevé 72 heures après le choc.
- Il n'a été observé aucune réponse positive.

Nous n'avons donc pas réussi à mettre en évidence d'anticorps circulants

- chez 1 malade (obs 1) par l'épreuve de Prausnitz-Kustner et la réaction de Schultz Dale
- chez 2 malades (obs 2 et 3) par cette dernière réaction seule
- chez 1 malade (obs 5) par la seule épreuve de Prausnitz-Kustner.

Au terme de l'étude de nos cas personnels, une conclusion paraît s'imposer.

- La nature des accidents est sûrement allergique. Nous en voulons pour preuve avant tout leur aspect clinique, mais aussi les réponses constamment positives aux tests cutanés effectués avec les solutions spécialisées enfin la survenue une fois d'une réaction générale, une fois d'une réaction focale à l'occasion de ces tests.

- La nature de l'allergène reste imprécise. Nous croyons pouvoir innocenter la vitamine B1 elle-même ou un éventuel produit de sa dégradation dans les solutions spécialisées.
- Cette interprétation soulève cependant des objections dont la plus importante est l'impossibilité de mettre en évidence des anticorps circulants.

CHAPITRE III

LES ACCIDENTS DUS A L'INJECTION PARENTERALE DE SOLUTIONS SPECIALISEES

A - LES CAS MORTELS

I = Nous avons pu relever dans la littérature quinze cas dans lesquels la responsabilité des préparations de chlorhydrate de thiamine sont nettement en cause

1 = Deux cas n'ont pu être étudiés dans le texte original :

- Celui de BRESKY et PROSKAM (1951) = mort subite après injection de 60 ml de sérum glucosé à 40% additionné de 3,3 unités d'insuline et de Vitamine B1
- celui de HARRY (1952) que BAUMGARTNER et FRIEDEL pensent être le premier cas Allemand publié.

2 = Quatre observations sont squelettiques.

- MILLS (1941) signale le premier cas mortel après injection I.M. mais ne donne aucun détail, si ce n'est l'ordre de grandeur de la dose (entre 10 et 50 mg). A l'autopsie existent des ecchynoses sous péri-mériennes dues à des hémorragies périvasculaires dans les hémisphères avec foyer d'encéphalomalacie
- RIETTI (1951) mentionne qu'un de ses patients atteint de névrose cardiaque, âgé de 30 ans, meurt 10 mn. après une injection I.V. de thiamine.
- Un cas intitulé " muerte subite por tiamina intravenosa " fait l'objet d'une courte note à la société de Biologie de Bogota (1956).

- VUKOBRATOVIC (1918) publie le cas d'un homme recevant tous les 3 jours une injection I.M. de thiamine qui, ayant bien supporté les 7 premières, meurt après la huitième de choc anaphylactique. L'autopsie montre de l'œdème et de la congestion pulmonaire, des hémorragies viscérales.

3 - Neuf observations sont suffisamment détaillées. Les voici brièvement résumées :

- REINGOLD et WEBB (1946)

- . Femme de 25 ans traitée pour lombalgie, sans antécédents notables
- . Mort dans un tableau de choc anaphylactique dix minutes après injection I.V. de 100 mg.
- . 5 injections identiques durant le mois précédent. La première avait entraîné quelques troubles semblables aux prodromes du choc mortel (chaleur diffuse, sueur).
- . Autopsie : Hyperhémie cérébrale et viscérale : Distension des alvéoles pulmonaires avec ruptures septales; Bronchioles collabées par place; quelques extravasations d'hématies dans les cloisons alvéolaires.

- VARGAS FERNANDEZ (1947)

- . Homme de 45 ans traité pour sciatique
- . Plusieurs injections I.V. de 50 mg entraînent à chaque fois un malaise (angoisse - chaleur hypogastrique).
- . Mort dans un tableau d'état de mal angineux avec agitation après une I.V. de 100 mg.

- LIRA, dans la discussion qui suit la relation du cas précédent signale qu'il a observé un cas de mort après la 3ème injection de thiamine I.M. jusque là bien tolérée (sialorrhée, rougeur de la face, perte de connaissance et mort).

- FORNARA (1947)

- . Enfant de 7 ans traité par acrodynie
- . 2 injections I.V. de 30 mg à 48 heures d'intervalle bien tolérées.
- . La 3ème injection entraîne après 15 minutes l'apparition d'un coma

avec crise convulsive de l'hémicorps droit et fièvre. La mort survient à la neuvième heure.

- . L'autopsie ne montre pas de lésions spécifiques mais de la congestion et de l'œdème cérébraux.

- DOTTI (1949)

Signale la mort d'une femme de 78 ans traitée pour zona après une injection I.M. de 25 mg de thiamine.

- . à la dixième minute lypothimie
- . vers la 15 ème minute coma avec pauses respiratoires
- . apparition secondaire de collapsus tensionnel et de fièvre
- . mort à la 30 ème heure.

Autopsie : - hyperhémie et œdème cérébraux
- broncho-pneumonie au début.

- JAVIER (1951)

- . Homme de 44 ans
- . 3 injections de 100 mg I.M. à 48 h d'intervalle
- . après la première injection survient un bref malaise (nausée, vomissement, céphalée)
- . juste après la 3ème injection collapsus et coma d'allure vasculaire.

Autopsie : - foyers hémorragiques sous arachnoïdiens droits avec hémorragies périvasculaires et thromboses capillaires
- hyperhémie viscérale intense.

- MOLINA TORNERO (1952)

- . Homme de 50 ans, asthmatique
- . 6 injections I.M. quotidiennes de 25 mg de B1 sans ennui
- . 7ème injection : intense réaction vaso-motrice (angoisse, chaleur, sueur)
- . 8ème injection : troubles plus intenses avec sensation de mort imminente.

- . 9ème injection : grand choc anaphylactique immédiat mortel.

- BARRAZONE et LAMBELET (1954)

- . Cas n° 1 = homme de 63 ans, éthylique, diabétique.

= reçoit une injection de 100 mg I.M.,

= 5 minutes après malaise, 8 minutes après, coma carus
avec arrêt cardiaque et respiratoire; mort à la 15ème
minute.

- . Autopsie : Infarctus myocardique ancien
alvéolite hémorragique des bases pulmonaires
cerveau sans particularité.

- . Cas n° 2 = Femme de 55 ans, éthylique, gastrectomisé pour ulcère,
porteuse d'une polynévrite au début

- . reçoit pendant un trimestre de la Vitamine B1 I.M.
sans incident.

- . reste 9 mois sans traitement

- . A la reprise du traitement reçoit trois injections
I.V. de 100 mg sans ennuis

- . Meurt quelques minutes après la quatrième injection
I.V. dans le coma avec arrêt cardiaque et respiratoire.

II - L'analyse de ces 15 cas est aléatoire en raison de la disparité des documents

1 - La dose responsable va de 25 mg à 100 mg (elle n'est pas connue 5 fois)

2 - La voie d'introduction du médicament est toujours parentérale; 3 fois sans précision autre, quatre fois intra-veineuse, huit fois intra-musculaire.

3 - L'enquête anamnétique concernant de précédents injections

- est expressément mentionnée comme négative une fois (BARRAZONE et LAMBELET ; cas n° 1)

- n'est pas signalée 6 fois,

- apprend l'existence de telles injections 8 fois. Celles ci sont en nombre variable allant de deux dans les jours précédents à de très nombreuses injections (BARRAZONE et LAMBELET; cas n° 2). Il est intéressant de noter que quatre fois s'étaient produits des accidents mineurs à l'occasion de l'une, ou de plusieurs des injections précédant celle qui a déterminé la mort.

4 - L'étude de l'âge allant de 7 à 78 ans, du sexe (précisé 9 fois avec 6 hommes et 3 femmes) de l'affection traitée extrêmement disparate n'apporte aucun secours dans la recherche étiologique.

5 - L'analyse clinique de 15 cas plus ou moins détaillés est difficile. Cependant deux tendances se dégagent. Certains incriminent expressément un choc anaphylactique (VITOBRATOVIC, REINGOLD et WEBB, MOLINA TORNERO), d'autres (DOTTI, BARRAZONE et LAMBELET) pensent avoir assisté à une intoxication bulbaire. De toutes façons, quelle que soit l'interprétation proposée une caractéristique constante de ces accidents est la rapidité d'apparition des premiers troubles après l'injection puisque le délai le plus long est de 15 minutes. La mort survient soit de façon retardée après un coma dominé par des signes de collapsus vasculaire, soit de façon quasi immédiate.

6 - Les données anatomiques disponibles dans 7 cas montrent l'absence de lésion responsable de la mort de façon évidente; l'existence par contre de désordres essentiellement vasculaires où dominent la congestion, les hémorragies et l'œdème : cérébral presque constamment, mais aussi pulmonaire et splanchnique. DOTTI qui incrimine un empoisonnement bulbaire précise cependant que les lésions de chromolyse et de neuronophagie trouvée dans les noyaux bulbaires et dans le cortex sont plutôt le fait de l'involution sénile. De même, BARRAZONE et LAMBELLE qui la même interprétation séduit, notent dans leur première observation que le cerveau est sans particularités.

III - Dans la littérature nous avons aussi trouvé un certain nombre d'observations de morts dont la thiamine ne peut être tenue, à coup sûr, pour responsable.

- HERVOUET, BARBIN, GINGUENE et MIGNEN (obs. n° 1) ont publié un cas de collapsus brutal mortel en quelques heures survenu quelques minutes après le début d'une perfusion intraveineuse de Dextran additionné de Laroscorbine (vitamine C) et de complexe vitaminique B.
- COSTE, DEROBERT et BLUM rapportent un cas de mort subite en quelques minutes après qu'aient été faites à très court intervalle (3 minutes), une infiltration dans les masses lombaires de procaine, puis une injection intra-musculaire de thiamine et de cyanocobalamine. Ce patient avait reçu auparavant, sans incident certain, aussi bien des injections de ces 2 vitamines que des infiltrations de procaine.

Il est bien évident que l'on ne peut prendre parti à propos de ces deux cas. Dans celui-là en effet à côté de la thiamine, il est hautement probable que le complexe B contenait d'autres vitamines du groupe B. Et l'on sait depuis PELNER (1947) et POWERS (1948) que l'acide nicotinique peut donner des chocs anaphylactiques, depuis STILES (1941) qu'un sujet peut être sensibilisé au chlorhydrate de pyridoxine, depuis YOUNG et coll. (1950) et BEDFORD (1952) que certaines préparations de Vitamine B12 peuvent déterminer des manifestations allergiques. A vrai dire, par raison de fréquence, il est tentant d'incriminer la thiamine puisque, à notre connaissance, aucun cas de mort n'a été rapporté après injection d'une autre vitamine du groupe B.

Dans celui-ci, l'argument de fréquence joue pour COSTE et coll. contre la responsabilité de la thiamine, pour celle de la procaine. Cet argument mérite d'être discuté en fonction de la statistique de DILTON et PIERCE concernant à vrai dire des faits un peu différents, de dermatites artificielles survenant dans l'industrie pharmaceutique. La thiamine y apparaît en seconde position, derrière la pénicilline, dans la liste des agents dont la responsabilité a pu être prouvée par les tests cutanés.

Il nous semble intéressant de souligner, à propos de ces deux cas la nécessité où l'on est de tenir compte des accidents de la thiamine lors d'une expertise médico-légale.

B - LES CAS NON MORTELS

I = Les observations publiées sont de valeur inégale

A - Beaucoup sont insuffisamment détaillées ou n'emportent pas la conviction

= Il en est ainsi des premières observations de STEINBERG (1938) qui relate 3 cas de zonas apparus au cours d'administration par la bouche d'aneurine et cite un cas dans lequel les troubles " évoquaient une constriction des muscles lisses ". STERN, la même année, discute à propos d'incidents de la voie sous-arachnoïdienne l'existence d'une grande variabilité dans la " tolérance individuelle " au médicament.

= Par la suite quelques observations essayent d'accréditer la notion d'accidents de surdosage réalisant un syndrome de type thyrotoxique (thyrotoxic-like).

. MILLS (1941)

- . femme de 47 ans traitée pendant 2 semaines et demie par 10 mg de thiamine per os.
- . apparition de céphalée, d'irritabilité, d'insomnie, de tachycardie, d'asthénie, de tremblement.
- . Ces troubles cessent 48 heures après l'arrêt du traitement, mais récidivent 4 semaines et demie après sa reprise à la dose de 5 mg.

- . LEITNER (1942) publie le cas d'une femme de 42 ans, névropathe, atteinte de maladie des laxatifs se plaignant de S.F. identiques à ceux du cas précédent survenus 2 semaines après le début d'un traitement par des injections parentérales de Vitamine B1 (25 mg) les troubles disparaissent après l'arrêt des injections.

A vrai dire ces faits restent sujets à caution. Le principal argument des auteurs est chronologique mais il n'est guère évident. De plus la littérature n'apporte pas la confirmation de ce syndrome sous forme d'observations ultérieures. Un éditorial dans " The Lancet " en 1952 mentionne cette possibilité en affirmant ce qui, à notre connaissance est faux, que les tests cutanés ont été

trouvés positifs dans des cas de ce genre par LAWS et par EISENSTADT (qui n'en ont pas publiés).

- = Mentionnons encore des cas tels que ceux de JEAN LEREBoullet (1952) qui signale avoir observé après des injections de thiamine " ... à deux ou trois reprises ... des réactions locales fort désagréables ".
- = La statistique de WEYGAND (1950) n'apporte aucun cas détaillé. Elle a le très grand mérite d'aborder le problème de la fréquence des accidents dus au chlorhydrate de thiamine. Cet auteur se livre auprès de 143 médecins à une enquête portant sur une période de 2 ans. Il collige ainsi 179 cas dont les symptômes appartiennent au domaine de l'anaphylaxie dont 17 cas sévères considérés par leurs observateurs comme l'homologue d'une crise nitritoïde, d'une maladie sérique, d'un choc, d'une anaphylaxie. Ce travail a le mérite de souligner premièrement qu'un praticien observe en moyenne, plus d'un accident tous les 2 ans, moins d'un par an (1,25 cas par médecin en 2 ans) imputable à la thiamine et deuxièmement que les cas sévères représentent environ 10% du total des incidents (17/179).

Si l'on confronte ce pourcentage aux faits que nous avons relevés dans la littérature (cas mortels : 15 ; accidents sévères : 22; accidents bénins : 15) on est amené à penser que la plupart des cas bénins sont soit négligés, soit non publiés. On arrive en effet au total de 37 cas sévères ou mortels pour 49 cas en tout (soit 75% de cas graves), ce qui est très loin du chiffre de 10% publié par WEYGAND qui est le seul à faire état d'une statistique importante.

- B - D'autres observations n'ont pu être retenues puisque la vitamine B1 a été administrée au sein d'un complexe B (CHITWOOD et MOORE, LAWICK VAN PABST) ou en même temps que de la vitamine B12 (HERVOUET et coll. obs. n° 2). Nous avons déjà discuté les raisons qui nous poussent à rejeter ces cas litigieux. (cf. P. 52).

Par contre nous avons accepté les cas dans lesquels la Vitamine B1 fait partie d'une injection composée quand sa responsabilité a été précisée, soit par la reproduction des troubles lors de son administration isolée (LECOMTE et coll. ; STILES(cas n° 1)) ; soit par l'absence d'accidents à la suite de l'administration des divers constituants de l'injection moins la vitamine B1 [DHOTEL, STILE (cas n° 1)] ; soit du fait de la réponse positive des tests cutanés à la thiamine, à condition que la technique en ait été correcte (SEUSING, BAUMGARTNER et FRIEDEL, HOIGNE et NAEGLI).

Nous avons également dû écarter certaines observations dont nous n'avons pu nous procurer le texte original ou à défaut, une analyse suffisante (VAKIL ; MUSELLA, TOCCO).

C - Cette sélection faite, il reste 37 observations que voici brièvement résumées dans l'ordre chronologique de leur publication.

I - LAWS (1941)

- Homme de 72 ans traité pendant 8 mois par de multiples injections S.C. de 25 mg de chlorhydrate de thiamine. A partir du 6^{ème} mois de traitement chaque nouvelle injection entraîne du prurit local et à l'emplacement des injections précédentes et du coryza spasmodique. La dernière injection, après un intervalle libre de 10 jours entraîne au bout de 30 mn. un oedème angioneurotique de la face, une dyspnée asthmatique et une urticaire généralisée guérissant en 5 à 6 heures.

II - SCHIFF (1941)

- Homme de 45 ans traité par 58 injections de chlorhydrate de thiamine I.M. en 8 mois et demi. Nausées et vomissements 30 mn. après la 18^{ème} injection; de même de la 37^{ème} à la 42^{ème} injection. Une nouvelle préparation est essayée d'abord bien tolérée puis entraînant de la 53^{ème} à la 57^{ème} injection au bout de quelques minutes du coryza spasmodique. Choc anaphylactique 2 mn après la 58^{ème} injection avec rhinorrhée séreuse, vomissements et diarrhée, sueurs froides, apnée, arrêt cardiaque. Guérison en une demi-heure après respiration artificielle, adrénaline SC et I.V.

III - STILES (1941)

- Observation n° 1 : femme de 59 ans ayant subi un traitement intermittent de Vitamine B1 per os pendant 2 ans, puis par voie S.C. à dose de 8 à 90 mg pendant 5 mois au rythme de 2 injections hebdomadaires. Au bout de 5 mois lipothymie fugace quelques minutes après la piqûre; nouvel accident avec tachycardie, flush, angoisse après l'injection suivante; une semaine après une injection d'extraits de foie est bien tolérée; l'injection suivante contenant 30 mg de thiamine entraîne à nouveau les mêmes troubles. Les semaines suivantes reproduction des troubles atténués après des prises buccales de Vitamine B1; de même après injection intradermique de 3 mg, 41 jours après l'accident.

- IV - Observation n° 2 : femme de 56 ans traitée pendant plusieurs années de façon intermittente par la bouche et par injection.
Toutes les dernières injections (20 à 50 mg) sont suivies dans un délai de 1 heure au moins de prurit, chaleur diffuse, sueurs et anxiété disparaissant en 24 heures au plus.
L'administration per os entraîne les mêmes troubles mais atténués

V - EISENSTADT (1942)

- Observation n° 1 : homme de 24 ans ayant reçu une première cure de 10 injections de 25 mg bien tolérée. Après 2 mois d'interruption reçoit une nouvelle cure dont les 2 premières injections sont bien tolérées tandis que les 3ème et 4ème entraînent localement prurit et gonflement.

- VI - • Observation n° 2 : femme de 22 ans ayant reçu de nombreuses injections pendant 10 mois. Une nouvelle injection S.C. entraîne après 5 mn. un oedème angioneuritique de la face, du coryza spasmodique, un gonflement avec prurit des oreilles. Le prurit et la rougeur diffusent à tout le corps. Après un quart d'heure guérison sous l'effet d'adrénaline S.C. Réaction identique 8 jours plus tard après injection d'une dose " minime " sous-cutanée.

VII - LEITNER (1943)

- Observation n° 1 : Homme de 71 ans ayant reçu 5 ans auparavant un long traitement par injections pour zona. Vu pour asthme à crises rapprochées et prurigo-lichenifié des avant-bras avec 2725 poly. éosinophiles par ml de sang (G.B. 7.900; P.E.: 34,5%) l'enquête fait remonter le début des troubles au début d'une cure de B1 parentérale (25 mg), les 3 premières injections entraînent un peu de dyspnée, la quatrième est suivie 7 heures après de la première crise d'asthme, la cinquième entraîne une lipothymie avec chute de la T.A. de 17,5 à 12,5 pour la MX. Dès l'arrêt du traitement,

guérison et chute des éosinophiles à 216/ml. Reprise du traitement par voie buccale sans ennuis et après 5 semaines injection de 5 mg bien supportée.

MITRANI (1944)

- VIII - Fille de 15 ans ayant des antécédents d'asthme et d'équivalents asthmatiques, reçoit 4 injections de 50 mg de Vitamine B1 suivies dans les 24 heures d'urticaire généralisée. Pas d'injections antérieures retrouvées par l'interrogatoire rétrospectif. Après ces accidents désensibilisation à doses croissantes obtenues par dilution d'une spécialité successivement 1/5000, 1/1000, 1/100, 1/10. On peut aussi faire sans ennuis 10 injections consécutives de 100 mg.

STERN et MORGANSTEIN (1944)

- IX - Homme de 32 ans sans antécédents allergiques traité par des doses allant de 45 à 90 mg par voie S.C. Les huit premières injections ~~étagées~~ sur 5 mois entraînent après 15 mn. l'apparition locale d'un placard rouge et prurigineux durant quelques heures. Après un intervalle libre de 25 jours, la 9ème injection (90 mg) S.C. entraîne une urticaire généralisée avec dyspnée et lipothymie dès la 30ème seconde, puis très rapidement un collapsus avec perte de connaissance. Guérison rapide après adrénaline et caféine S.C.

ENGLEHARDT et BAIRD (1946)

- X - Malade ayant reçu de nombreuses injections S.C. ou I.M. à intervalles de 3 à 20 jours à des doses allant de 10 à 100 mg. L'avant dernière injection (50 mg I.M.) entraîne nausées, vomissements et anxiété. La dernière injection, identique à la précédente entraîne une urticaire généralisée avec larmolement, dyspnée, tachycardie, douleur constrictive rétrosternale. Soulagement rapide par l'adrénaline.

WHITE (1947)

- XI - Deux cas, l'un d'œdème angionemotique, l'autre de choc anaphylactique après des doses de 25 mg I.M. chez des sujets traités pour
XII - arthrite, ayant reçu auparavant de nombreuses injections S.C. ou I.M. de la même dose (in JAROS, KNUCK et de BEER).

THINGSTAD (1947)

- XIII . Homme de 40 ans ayant des antécédents familiaux d'asthme traité depuis plusieurs années pour polynévrite éthylique par injections S.C. ou per os sans incidents; il fait quelques minutes après 50 mg I.V. un choc anaphylactique réversible; essai de sensibilisation inefficace. Les doses de 3,5 mg puis de 4,5 mg S.C. atteintes à la 13ème et 14ème injections entraînent respectivement une réaction locale pour celle là, locale et générale pour celle-ci.

SHAPERO et GWINNER (1947)

- XIV . Homme ayant subi pendant 4 mois 28 injections I.M.; la plupart de 100 mg sans incidents. Après une interruption de 26 jours reçoit une injection I.M. de 50 mg rapidement suivie de prurit et rougeur diffus, d'asthme et de perte de connaissance. Guérison en une demi-heure après administration d'adrénaline.

LOSADA (in VARGAS FERNANDEZ)

- XV . Femme de 75 ans faisant quelques heures après une injection de 70 mg de Vitamine B1 I.V. un collapsus grave avec signes d'excitation pyramidale durant 3 à 4 jours.

SUNDELIN (1948)

- XVI . 5 injections bien tolérées. Choc anaphylactique suivant les 6ème et 7ème injections.

NANNI (1948)

- XVII . Homme de 35 ans faisant quelques minutes après une injection I.V. de 30 mg, un collapsus avec lipothymie, nausées et vomissements guérissant en 3 à 4 heures.

BAKKES (1949)

- XVIII . Femme, ayant bien supporté les quatre premières injections I.V. de 15 mg. La 5ème et la 6ème injections déterminent un malaise général avec céphalée négligée par la malade; 30 mn après la 7ème injection lipothymie, céphalée, myalgies, douleurs abdominales, vomissement puis perte de connaissance; 1 heure après la piqûre, la malade a repris connaissance mais est dyspnéique et est porteuse d'un oedème angioneurotique de la face avec larmoiement tandis que persistent des signes de collapsus. Guérison complète rapide.

ARMANINO et SCOTT (1950)

- XIX . Homme de 39 ans, sans antécédents allergiques. Première cure de 2 injections I.V. dont la seconde entraîne prurit et wheezing fugaces. Après un intervalle libre de 4 mois reçoit une nouvelle I.V. de 10 mg suivie au bout de 2 mn. de dyspnée et sucurs froides, puis d'asthme et de douleurs thoracoabdominales avec collapsus tensionnel (7/4). Malgré le traitement d'urgence (Adrénaline, Plasma, O2) aggravation du collapsus et diarrhée sanglante entraînant l'adjonction au traitement de corticothérapie. Amélioration à partir de la 4ème heure avec persistance de diarrhée sanglante jusqu'à la 9ème heure; guérison à la 24ème heure.

SEUSING (1951)

- XX . Sujet porteur de sciatique, n'ayant jamais reçu de B1 auparavant. Une minute trente après injection I.V. de melcaïne + 25 mg de thiamine apparition d'urticaire généralisée Test cutané positif pour la thiamine.

BENMUSSA et DIACONO (1952)

- XXI . Homme de 57 ans reçoit 4 injections I.M. de 100 mg sans incidents. Trois minutes après la 5ème injection perte de connaissance brutale, coma complet avec faciès vultueux et conjonctives injectées, respiration bruyante, pouls imprenable. Après quelques heures apparition d'une hémorragie intestinale; tandis que persiste le collapsus le malade émerge du coma. A partir de la 24ème heure traitement par perfusions abondantes (1,700 ml de sang et de subtsan en 1 heure) entraînant une guérison rapide avec disparition des signes biologiques d'hémoconcentration.

JAROS, KNUCK et de BEER (1952)

- XXII . Observation n° 1 - Homme de 25 ans sans aucun antécédent allergique. Reçoit de nombreuses injections S.C. de 50 mg puis 3 injections à 48 heures d'intervalle de 100 mg I.M. sans incident. Une nouvelle injection I.M., de 100 mg est suivie de nausée, de même les 2 injections suivantes faites avec un produit de marque différente. Après 8 jours sans traitement, une nouvelle injection détermine un état nauséux sévère, disparaissant rapidement après administration d'adrenaline. Survenue de nausée au cours d'un essai de traitement per os à la dose de 100 mg/24heures. Bonne tolérance ultérieure à la dose de 5 mg/24h per os.

XXIII . Observation n° 2 - Femme de 24 ans sans aucune histoire d'allergie. Injections quotidiennes à la dose de 50 mg par voie S.C. sans incidents - 3 injections I.M. de 100 mg bien tolérées. Après la quatrième injection à cette dose, lipothymie, anxiété et nausée. Une semaine plus tard reçoit 100 mg I.V. d'une autre marque sans incidents.

Dans ces 2 cas l'emploi à l'insu du malade de placebos et d'autres médicaments permet d'éliminer des phénomènes psychiques.

LAWICK VAN PABST (1952)

XXIV . Observation n° 1 - Choc anaphylactique avec chute, sueurs, douleurs angineuses, pouls rapide et petit 2 à 3 mm après une I.M. de Thiamine à la dose de 100 mg. Amélioration rapide par l'adrénaline.

RAYCHAUDHURY (1952)

XXV . Homme de 50 ans. Première série d'injections dosées à 100 mg sans incidents. Deuxième série d'injections de 100 mg bien tolérée 2 ans plus tard. Après un nouvel intervalle libre de 2 ans reçoit 2 nouvelles injections de 100 mg. La première entraîne une perte de connaissance avec disparition du pouls, la seconde malgré un changement de marque une réaction plus importante = flush, larmoiement, coryza, prurit diffus, effondrement tensionnel, tachycardie, obnubilation sans perte de connaissance, miction et selle impérieuses. La crise cède en 15 à 20 mn. après administration d'éphédrine et d'anti-histaminiques. La série est cependant continuée sous le couvert d'administration per os d'éphédrine et d'antihistaminiques juste avant les injections : les accidents ne se reproduisent pas. Ultérieurement, la première injection d'une nouvelle série reproduisit les accidents avec leur intensité maximum.

CHATAGNON, GARNIER et CHANOIT (1952)

XXVI . Femme de 69 ans traitée pour encéphalopathie et polynévrite éthyliques. Un essai de traitement par la thiamine (10 mg S.C.) entraîne des troubles dès la première injection. La seconde est suivie d'angoisse, d'une réaction vaso-motrice intense (pâleur puis urticaire généralisée), perte d'urines. La troisième entraîne de plus une lipothymie avec chute de la T.A. à 6/4 à la 30ème minute. La quatrième injection est faite avec une nouvelle spécialité à dose réduite de 2 mg par voie S.C. Elle entraîne dès la 2ème mn. un coryza spasmodique, de l'angoisse, des douleurs thoraciques contractives, un flush facial avec conjonctivite, dès la 6ème mn, l'effondrement de la T.A. à 9/6. Au bout d'une heure tout rentre dans l'ordre. Par la suite, des injections de cocarboxylase sont bien tolérées.

BAUMGARTNER et FRIEDEL (1953)

- XXVII . Femme de 42 ans. Première cure comprenant de nombreuses injections de Vitamine B1 bien tolérées - 1 an et demi plus tard reprise du traitement. Après la 2ème injection, prurit diffus, après la 3ème dyspnée, et urticaire généralisée - 6 mois plus tard, une nouvelle injection est suivie de perte de connaissance passagère. 4 semaines après cet accident, reçoit une injection I.V. de 100 mg de B1 associée à du complexe vitaminique B : au bout d'une minute et demie malaise subit, 2 minutes plus tard perd connaissance. Le pouls est imprenable, le coeur est à 130, il existe de la dyspnée inspiratoire. Guérison progressive au bout de 20 minutes après analeptiques et antihistaminiques. La responsabilité exclusive de l'aneurine est affirmée par les tests cutanés.

WARMOES (1953)

- XXVIII . Observation n° 1 - Homme de 40 ans. Première série d'aneurine en injections bien tolérée. Un an plus tard, injection I.M. de 100 mg : 2 mn après éternue puis coliques et diarrhée, douleurs précordiales, T.A. et pouls imprenables. Après injection de multergan la T.A. remonte à 6, puis à 10 après éphédrine. Quelques heures après l'accident, émission d'une selle sanglante.
- XXIX . Observation n° 2 - Malaise passager 15 à 30 mn après une injection I.V. de Vitamine B1 : algies du dos et des membres inférieurs, angoisse, sueurs.

MAGGIOLO et MUSSIO-FOURNIER (1955)

- XXX . Homme de 50 ans. Première injection (Vitamine B1 et iode) suivie presque immédiatement d'éternuements, de prurit diffus et de lipothymie disparus au bout d'une heure. Dix jours plus tard; seconde injection de Vitamine B1 (100 mg I.M.). Quelques secondes après, prurit généralisé et lipothymie, puis collapsus (pouls et T.A. imprenables) et perte de connaissance, respiration stertoreuse, Babinski droit. A la quatrième heure, diarrhée sanglante, installation d'une anurie. A la onzième heure, persistance d'obnubilation avec collapsus périphérique; traitement par transfusions de 1 l, extraits cortico-surrénaux, coramine.

Restauration en quelques heures d'une T.A. normale et reprise parallèle de la diurèse avec disparition des signes d'hémoconcentration. Eosinophilie sanguine apparue à la 48ème heure, persistant pendant une semaine.

ROSANOFF (1955)

- XXXI . Homme de 58 ans. Quelques secondes après l'injection I.M. de 100 mg d'aneurine, collapsus périphérique avec pouls imprenable, dyspnée; traitement par des analeptiques. Lors de la sédation du choc urticaire géant et oedème angioneurotique.

TETREAULT et BECK (1956)

- XXXII . Homme de 62 ans. Fait après avoir reçu 17 injections " contenant selon toute vraisemblance de faibles quantités de thiamine " un accident (lipothymie, palpitations, douleurs précordiales vives, flush facial) 20 minutes après 20 mg I.M.

5 ans plus tard reçoit 100 mg de thiamine I.M. A la 5ème minute, dyspnée, prurit, angoisse, rougeur et sueurs; à la 15ème minute T.A. = 5; à la 30ème minute, T.A. imprenable, dyspnée avec wheezing. Traitement par perfusion de noradrénaline et antihistaminiques rétablissant la situation en 20 minutes.

HOIGNE et NAEGLI (1957)

- XXXIII . Femme de 37 ans. Reçoit en quelques jours 6 injections de Bécoryne (soit 6 mg de thiamine), puis une première perfusion contenant une même ampoule sans incidents - 24 heures plus tard deuxième perfusion, suivie peu après sa mise en route de frisson et d'érythème diffus. Malgré l'arrêt immédiat de la perfusion, est une heure après en collapsus avec effondrement tensionnel. Reçoit alors 24 mg de noradrénaline en 1h30 ce qui rétablit la T.A. normale. Eosinophilie sanguine secondaire. La responsabilité exclusive de l'aneurine est établie par les tests cutanés et sérologiques,

BIEBER (1957)

- XXXIV . Femme de 32 ans. Après une première injection I.M. de 100 mg fait un érythème localisé périombilical - 48 heures plus tard, reçoit une seconde injection suivie d'érythrodermie généralisée fébrile avec vers le 5ème jour eosinophilie à 10% pour 9000 G.B. Guérison avec desquamation et disparition de l'éosinophilie 3 jours plus tard.

DHOTEL (1957)

- XXXV . Femme de 39 ans traitée pendant plusieurs mois par des ampoules buvables contenant 100 mg d'aneurine. Après 3 ans de ce traitement chaque absorption du médicament entraîne des malaises de plus en plus marqués, si bien que la malade arrête le traitement d'elle-

même. Reçoit peu après une injection de complexe vitaminique (contenant 10 mg d'aneurine) suivie immédiatement de malaise identique. Par la suite reçoit le même traitement moins l'aneurine sans incidents.

VUKOBRATOVIC (1958)

XXXVI . Observation n° 1 - Femme de 36 ans. Reçoit 9 injections de thiamine bien tolérées. Après la 10ème apparition de vomissements, d'oedème de la face et des extrémités, de dyspnée. Guérison rapide par administration d'antihistaminiques. Ultérieurement reprise sans incidents du Traitement par voie buccale, mais apparition d'oedème et de rougeur locaux, de céphalée et de vomissements après de minimes doses tests par voie parentérale. Un an plus tard, choc anaphylactique à la reprise du traitement.

LECOMTE et LELEIXHE et LAPIERE (1958)

XXXVII . Femme de 46 ans, sans antécédents allergiques. Première cure (B1 B12 I.M.) bien tolérée. Trois ans plus tard reçoit en I.M. 100 mg d'aneurine et 1 mg de cyanocobalamine : quelques minutes après goût métallique, prurit diffus, angoisse; encore quelques instants et s'effondre en état de mort apparente; traitement d'urgence (respiration artificielle, coramine, caféine) suivi de reprise des mouvements respiratoires et de retour de la conscience tandis que persiste un collapsus périphérique complet et qu'apparaissent une urticaire généralisée des vomissements et des coliques avec diarrhée 4h30 après l'injection, mise en route d'une perfusion de line qui ne peut être interrompue avant la 30ème heure. Huit jours plus tard refait un accident identique après un test intradermique fait avec 100%. Guérison en quelques minutes par la noradrénaline.

II - Analyse de ces 37 observations

A - L'étude du terrain n'apporte rien de notable.

- Le sexe est connu 30 fois. Il y a 16 hommes pour 14 femmes.

- L'âge va de 15 ans à 72 ans. La moyenne d'âge des 28 cas où ce point est précisé s'établit à 44 ans environ.

-- L'affection traitée est des plus variables ne permettant d'établir aucun lien commun entre ces différents cas.

- L'existence d'un terrain allergique aurait été intéressante à chercher de façon systématique. Malheureusement les documents publiés ne permettent aucune conclusion. Ce terrain allergique est probable dans quatre observations soit chez le malade lui-même (III, VIII), soit dans la famille (XIII, XXVII). Il a été cherché sans succès dans 8 observations (IX, XIX, XXI, XXII, XXIII, XXX, XXXII, XXXVII). Il n'est pas fait mention de sa recherche dans les 25 observations restantes. A notre connaissance, l'étude du pouvoir histaminopexique du sérum n'a été faite dans aucun cas. La valeur de ce test est d'ailleurs soumise à critiques au cours " des allergies ".

N° SÉRO de OBSERVATION	ACCIDENTS UNIQUES		ACCIDENTS MULTIPLES					
	DOSE	VOIE	1 ^{er} ACCIDENT		ACCIDENT LE + GRAVE		PLUS PETITE DOSE CONNUE †	
			DOSE	VOIE	DOSE	VOIE	DOSE	VOIE
I			25	SC	25	SC		
II			25	IM	?	↔ ?		
III			8 à 30	SC	30	SC		
IV			20 à 50	?	≈	≈		
V			25	?	25	?		
VI			?	SC	?	SC	"minime"	SC
VII			25	?	≈	≈		
VIII	50	?						
IX			45 à 30	SC	30 ↔	SC		
X			50	IM	50	IM		
XI	25	IM						
XII	25	↔ "						
XIII			50	IV	≈ ↔ ≈		3,5	SC
XIV	50	↔ "						
XV	70	↔ IV						
XVI			?	?	?	↔ ?		
XVII	30	↔ "						
XVIII			15	IV	15 ↔	IV		
XIX			?	IV	10 ↔	IV		
XX	25	"						
XXI	100	↔ IM						
XXII			100	IM	100	IM	100	SC OS
XXIII	100	"						
XXIV	100	↔ "						
XXV			100	?	100 ↔	?		
XXVI			10	SC	10 ↔	SC	2 ↔	SC
XXVII			?	?	100 ↔	IV		
XXVIII	100	↔ "						
XXIX	?	IV						
XXX			?	?	100 ↔	IM		
XXXI	100	↔ IM						
XXXII	20	↔ "						
XXXIII	5	↔ IV						
XXXIV			100	IM	100	IM		
XXXV			100	PBS SC	10	IV		
XXXVI			?	?	?	↔ ?		
XXXVII			100	IM	≈	↔ ≈	100	↔ ID
XXXVIII								

≈ Ce symbole signifie que l'accident le + grave se confond en ces cas avec le premier accident en date.
↔ La flèche désigne les cas d'accidents sévères définis par le collapsus, la perte de connaissance, ou un choc anaphylactique évident.

† QUAND ELLE EST DIFFÉRENTE DE L'UNE DES 2 PRÉCÉDENTES, CE QUI SE PRODUIT DANS 3 ÉVENTUALITÉS:

- PRATIQUE D'UN TEST INTRA-DEAMIQUE. (XXXVII)
- ESSAI DE DÉSENSIBILISATION (XII)
- ESSAI DE REPRISE DU TRAITEMENT (VI, XXII, XXVI)

Ce tableau met en évidence certains points sur lesquels il nous paraît utile d'insister :

- = Les accidents sévères sont le fait aussi bien de la voie veineuse (7 fois), que de la voie intra musculaire (9 fois) ou sous cutanée et intradermique (4 fois). Les accidents bénins surviennent aussi bien après administration intraveineuse que par toute autre voie.
- = Les doses responsables ne sont jamais considérables puisqu'elles ne dépassent pas 100 mg. Il nous semble que la survenue d'accidents sévères pour des doses aussi faibles que 100 μ g I.D., voire 2 mg S.C., ou encore 6 mg I.V. constitue un solide argument en faveur du mécanisme allergique des accidents puisqu'il n'a jamais été décrit expérimentalement d'effet pharmacologique toxique, pour des doses aussi faibles.

C - La recherche d'antécédents de contact thérapeutique avec la Vitamine B1 est un des éléments essentiels de cette discussion physiopathologique. Il nous paraît important de scinder cette étude en deux rubriques : La première d'intérêt doctrinal concerne la recherche de tels antécédents avant la première injection mal tolérée; la seconde d'intérêt essentiellement pratique a trait à l'éventualité d'accidents mineurs prémonitoires avant les accidents graves.

1 - Les antécédents de contact thérapeutique avec la thiamine

- Ils semblent ne pas avoir été cherchés dans 7 observations (IX, XIV, XV, XXIX, XXX, XXXI, XXXIV) auxquelles il faut adjoindre une observation où la démence a empêché toute enquête (XXVI)
- Il reste donc 29 cas disponibles pour cette étude.
- = 3 fois (VIII, XVII, XX) de tels antécédents sont niés,
- = 25 fois ils sont certains, une fois ils sont seulement hautement

probables (XXXII).

- On peut donc admettre que dans 89,6% des cas le premier incident dû à la thiamine survient chez un sujet qui a déjà reçu ce médicament en injections.

2 - L'existence d'incidents prémonitoires avant les chocs sévères.

- Nous avons dénombré 22 observations dans lesquelles se sont produits des accidents sévères.

= Ceux-ci ont représenté l'accident inaugural dans 14 cas. Le tableau précédent montre que parmi ces cas se trouvent les dix accidents uniques (obs XII, XIV, XV, XVII, XXI, XXIV, XXVIII, XXXI, XXXII, XXXIII) . Les quatre autres cas (obs. XIII, XVI, XXV, XXXVII) ont donné lieu à des accidents à répétition, graves dès le premier en date. Sur ces 14 cas d'accidents graves d'emblée, 10 auraient fourni, si toutefois on avait pensé à la chercher, la fausse sécurité d'injections antérieures bien tolérées à une distance variable allant de quelques jours à 3 ans (XXXVII).

= Dans 8 autres cas, le choc sévère a été annoncé par des accidents mineurs : placard local prurigineux après les 2 injections précédant celle qui détermine le choc (IX), plus souvent réactions à distance qu'il s'agisse de malaise avec céphalée (XVIII) de prurit ou d'urticaire (XIX, XXVI, XXVII, XXX), de dyspnée avec ou sans wheezing (XIX, XXVII, XXXVI) ou de nausées avec ou sans vomissements (II, XXXVI). Il est assez frappant que dans ces 8 cas le choc survient sans aucune injection intermédiaire bien tolérée entre celle qui en est responsable et celle qui a été suivie du dernier accident mineur. L'intervalle libre séparant ces 2 injections est variable. Il va de quelques jours (II, XXX) à quelques mois ou années (XXVII, XXXVI).

= Une fois qu'un accident grave s'est produit toute nouvelle administration du médicament reproduit un accident de gravité au moins égale (XIII, XXV mises à part dans ce cas des injections faites sous couvert d'éphédrine et d'antihistaminiques, XXVI, XXVII, XXXVII) même à des doses assez faibles de 4,5 mg S.C. (XIII), 2 mg S.C. (XXVI) 100 γ ID (XXXVII).

D - L'aspect clinique des accidents réalise schématiquement 2 aspects.

1 = Les cas bénins (24 observations)

Ils représentent le seul type d'accident dans 15 observations (I, III, IV, V, VI, VII, VIII, X, XI, XX, XXII, XXIII, XXIX, XXXIV, XXXV).

Ils surviennent dans 9 des observations de cas sévères, à titre annonciateur 8 fois (II, IX, XVIII, XIX, XXVI, XXVII, XXX, XXXVI) une fois (XIII) après le choc grave lors d'un essai de désensibilisation pour la dose de 3,5 mg.

Ils ont un caractère commun : la précocité de survenue après l'injection responsable. Ce délai n'est connu avec précision que dans 13 des 24 observations précédentes. Il est dix fois inférieur à 30 minutes (dont 6 fois de l'ordre de quelques minutes), il est supérieur à 1 heure 3 fois (1 heure au moins : IV; 7 heures : VII; dans les 24 heures suivantes : VIII).

L'aspect clinique est variable mais dans l'ensemble assez évocateur d'anaphylaxie ou d'allergie. Nous avons ainsi relevé :

= prurit ou urticaire généralisée	: 10 fois
= asthme ou dyspnée avec wheezing	: 6 fois

= réaction locale prurit ou rougeur	: 5 fois
= coryza spasmodique	: 4 fois
= oedème angioneurotique	: 4 fois
= érythrodermie	: 1 fois

D'autres symptômes sont moins caractéristiques, pris isolément, mais sont souvent associés à l'un ou à plusieurs des signes qui précèdent.

. anxiété	: 6 fois
. troubles digestifs	: 5 fois
. malaise non défini	: 4 fois
. lipothymie	: 3 fois
. bouffée vasomotrice	: 3 fois

Il nous semble que cette énumération, jointe aux arguments chronologiques est très suffisante pour autoriser l'assimilation de ces accidents

- à une hypersensibilité immédiate dans 12 cas
- à une hypersensibilité retardée dans 1 cas (VIII)
- Les autres cas sont plus difficiles à classer faute de données chronologiques précises ou parce que le délai de survenue est litigieux = 7 heures dans le cas de Leitner séparent l'injection des crises d'asthme. C'est là un délai maximum pour être autorisé à parler d'hypersensibilité immédiate.

2 = A vrai dire les discussions ne tournent guère qu'autour des cas sévères de choc proprement dit. Nous les avons relevés dans 22 observations. Le délai d'apparition après l'injection est connu avec précision 18 fois. Il est inférieur à 5 minutes 17 fois sur 18.

Il est de quelques heures une seule fois (XV). Dans 14 cas, la description que donne l'auteur permet le diagnostic d'hypersensibilité de type immédiat du fait soit de l'existence d'un signe clinique non équivoque de celle-ci (asthme, urticaire, coryza spasmodique oedème angioneurotique, coliques et diarrhée) soit de l'apparition secondaire d'une éosinophilie sanguine, soit de l'effet très rapide d'une injection d'antihistaminiques. Dans 5 cas, l'auteur dit avoir observé un choc anaphylactique sur lequel il fournit peu de détails. Dans 3 cas la symptomatologie est dominée par un collapsus isolé. Celui-ci est toujours au premier plan. Il nous paraît la cause de la perte de connaissance et dans quelques cas, de la prolongation du coma ou de l'obnubilation tant que la masse sanguine n'est pas rétablie.(XXI, XXX).

E - Le traitement des accidents est en général rapidement efficace.

- La plupart des auteurs ont utilisé l'adrénaline (II, VI, IX, X, XIV, XXII, XXIV) ou des corps voisins tels que la noradrénaline en perfusions (XXXI, XXXIII, XXXVII) et l'éphédrine (XXV, XXVIII). Ces médicaments sympathicomimétiques ont été utilisés en association avec la respiration artificielle dans un cas de mort apparente (II), les antihistaminiques (XXV, XXXI) ou la corticothérapie et les perfusions de plasma (XIX).
- Quelques observations font état de guérison rapide par administration isolée d'antihistaminiques (XXVII, XXVIII, XXXVI).
- Deux cas de collapsus prolongé n'ont guéri comme nous l'avons dit plus haut qu'après des perfusions abondantes.

Nous pensons que l'efficacité quasi constante de ces traitements par l'adrénaline et ses dérivés, comme par les antihistaminiques confirme la nature allergique ou anaphylactique des troubles induits par les injections parentérales de Vitamine B1.

F - Certains auteurs ont essayé de confirmer cette hypersensibilité par la pratique de tests cutanés avec le chlorhydrate de thiamine. Il faut d'emblée insister sur le danger possible de ceux-ci puisque l'introduction de 100 γ par voie intra-dermique répondent dans un cas un choc très sévère (XXXVIII)

Il faut aussi respecter des précautions techniques élémentaires. Il est satisfaisant de constater que plusieurs auteurs, après étude de séries témoins, aboutissent à des conclusions identiques aux nôtres; bien avant nous, en effet, KALZ affirme l'absence de spécificité des I.D.R. faites avec des solutions de thiamine à une concentration supérieure ou égale à 10 mg/ml; de même STILES note que l'I.D.R. n'est pas spécifique si la concentration est de 50 mg/ml, et le devient si elle est de 5 mg/ml; SHAPERO et GWINNER concluent après une étude très poussée que seules sont significatives à coup sûr des réponses positives obtenues avec des dilutions à 1 mg/ml, tandis que les concentrations supérieures de 5 et 10 mg/ml ne peuvent fournir qu'une indication en cas de papule nette et (ou) de pseudopodes; HJORTH récemment confirme l'absence de spécificité du I.D.R. avec des solutions dosées à 50 mg/ml. Ces faits sont communément attribués au pH acide des solutions d'aneurine.

En outre dès 1947, SHAPERO et GWINNER avaient montré le très grand intérêt de la cuti-réaction qui ressort du tableau suivant, emprunté à ces auteurs.(p. 72)

Ces règles n'ont pas été suivies par la plupart des auteurs. Nous avons été obligés d'écarter les résultats tenus pour positifs publiés par certains auteurs qui ont utilisé en intradermo-réaction " la solution commerciale " dont on sait que la concentration est en règle générale de l'ordre de 10 à 100 mg/ml (obs. I, IV, V, VI, VIII, IX, XVI) ou qui ont employé une concentration excessive : obs. XXII et XXIII (100 mg/ml). Nous n'avons retenu que les observations étudiées par cuti-réactions (II, XIV, XXVII, XXXIII) ou par I.D.R. faite à une concentration inférieure à 5 mg/ml (III, XIII, XIV, XX; XXXVII).

Intensité de la Réponse	Concentration en mg/ml				
	50	25	10	5	1
4 +	0	0	0	0	0
3 +	0	0	0	0	0
2 +	0	0	0	0	0
1 +	2	1	1	0	0
0	23	24	24	25	25

Résultat des cuti-réactions faites chez 25 témoins avec une solution de chlorhydrate de thiamine dans du sérum physiologique (in SHAPERO et GWINNER)

Dans ces conditions les réactions sont constamment positives. Elles connaissent cependant un seuil de sensibilité puisque dans le cas de THINGSTAD l'I.D.R. positive avec la concentration de 1 mg/ml est négative pour des dilutions de celle-ci à 1/320 et 1/640. Un fait est particulier, mentionné par SEUSING qui trouve que ce seuil de sensibilité s'abaisse si la dilution de l'aneurine est effectuée dans le propre sérum du patient (dans ce cas l'I.D.R. négative avec la dilution à 1/40.000 de 3 solutions spécialisées dans du sérum physiologique, devient positive si celui ci est remplacé par le sérum du patient.

Le tableau suivant montre la rareté des tests cutanés valables trouvés dans la littérature, en même temps que leur constante positivité.

N° obs.	Cuti	I.D.R.	Patch.
III		+	
XIII		+	
XIV	+	+	
XX		+	
XXXVII		+ *	
II	+		
XXVII	+		0
XXXIII	+		

* réaction générale dramatique, sans réaction locale

G - Parallèlement divers auteurs ont pu, par les tests cutanés exclure le rôle :

- des additifs avec lesquels les tests ont toujours été négatifs (obs n° II, IV, V et VI, VIII); ce fait est d'ailleurs confirmé par l'absence d'additifs dans certaines préparations responsables d'accidents (IX)
- de produits de dégradation du chlorhydrate de thiamine né soit de la stérilisation des ampoules, soit de leur vieillissement. En effet, SHAPERO et GWINNER (XIV) d'une part, SCHIFF d'autre part (II)

confirment que cuti et I.D.R. restent positives si l'on utilise des solutions de chlorhydrate de thiamine préparées extemporanément. La même observation faite par d'autres auteurs (LAWS (I), MITRANI (VIII), JAROS et coll. (XXII et XXIII) est moins concluante puisque ces auteurs ont procédé par I.D.R. sans préciser à quelle concentration.

H - Quelques auteurs ont procédé à la recherche d'anticorps circulant.

= L'épreuve de PRAUSNITZ-KUSTNER a été utilisée 9 fois. Dans cinq cas où l'auteur publie un résultat positif, celui-ci est sujet à caution puisque il n'est pas fait mention de la concentration de la solution introduite dans la zone sensibilisée chez le témoin (I, VIII, X, XXII et XXIII).

Dans 4 cas l'épreuve est négative (II, V et VI, XIV)

= Seuls HOIGNE et NAEGLI ont essayé d'autres techniques (réaction néphélométrique), déviation du complément, mesure de l'index thrombocytaire). Ils disent déceler ainsi des anticorps circulants.

Pour conclure ce long chapitre consacré aux accidents dus à l'injection parentérale de solutions spécialisées de thiamine, nous pouvons dire que l'étude des faits publiés conduit à accepter l'hypothèse d'une hypersensibilité, rarement retardée, presque toujours immédiate, de gravité variable mais non exceptionnellement mortelle. Les épreuves paracliniques fournissent cependant peu de données pour confirmer cette impression : tests cutanés positifs 8 fois sur les 8 observations où ils ont été bien faits; litige quant à la présence d'anticorps circulant problème sur lequel les études sont très rares.

CHAPITRE IV

LES DERMITES ARTIFICIELLES DUES A LA VITAMINE B1

Ces dermites ont un intérêt doctrinal très grand, puisque, si elles s'éloignent des accidents thérapeutiques, elles n'en constituent pas moins un exemple irrécusable d'hypersensibilité acquise. Elles ont en outre l'intérêt de permettre des enquêtes approfondies sur l'allergène responsable pour deux raisons: en premier lieu leur survenue habituelle dans les ateliers de fabrication de la vitamine B1, en second lieu la possibilité de conduire l'enquête par des patch-tests faciles à faire accepter au patient. Enfin elles ouvrent peut être, si leur importance se confirme dans l'avenir, un intéressant chapitre de médecine du travail.

A - LES FAITS CLINIQUES

1 = Fréquence

Si les observations publiées restent assez peu nombreuses, le travail de DALTON et PIERCE donne une idée de l'importance de ce problème dans l'industrie pharmaceutique. Ces auteurs publient en 1951 une statistique de 322 cas de dermatoses professionnelles dans lesquelles l'allergène a pu être précisé 43 fois par des patch-tests. Il s'agissait 29 fois de la pénicilline, 9 fois de chlorhydrate de thiamine, 2 fois des

antiseptiques mercuriels, 2 fois de barbituriques, 1 fois de l'acide acétyl-salicylique, 1 fois de la streptomycine

2 = Les observations publiées en détail sont au nombre de quatre.

COMBES et GROOPMAN (1950) publient aux U.S.A. les 2 premiers cas

I : Femme de 35 ans employée au remplissage d'ampoules avec des solutions de différentes vitamines. 8 mois après le début de ce travail, apparition d'un eczéma érythémato-vésiculeux des doigts, du dos des mains, des poignets et des avant-bras. L'enquête par patch-test permet d'innocenter tous les produits manipulés, à l'exception du chlorhydrate de thiamine qui donne à la 48ème heure une réponse positive. Guérison de la poussée par soins locaux et cessation de l'exposition. Récidive dès la reprise du travail.

II : Femme de 36 ans, employée au même travail dans la même entreprise. Début de l'eczéma aux doigts et aux mains 3 mois après le début de l'exposition. Extension des lésions aux paupières (s'essuyait les yeux à son travail avec les mains). Résultats de l'enquête identique à ceux mentionnés dans le premier cas. Guérison rapide par arrêt de l'exposition. Récidive quelques jours après la reprise du travail. Nouvelle guérison, stable cette fois après changement de poste.

DALTON et PIERCE (1951) publient le troisième cas

III : Dermite artificielle des régions découvertes apparue pendant une période de manipulation de chlorhydrate de thiamine. Patch-test positif avec ce corps. Ce sujet avait déjà fait une dermite artificielle à la pénicilline avec patch-test positif pendant qu'il manipulait ce corps.

HJORTH publie en 1958 une observation très fouillée

IV : Femme de 17 ans ayant des antécédents d'eczéma de l'enfance

4 mois après le début du travail de remplissage d'ampoules de thiamine, apparition d'un eczéma des doigts, du dos des mains, des poignets. Un peu plus tard extension à la région péribuccale. Patch test positif pour la thiamine

Au bout de quelques mois changement de travail suivi de guérison

Première rechute dès que la malade, de son propre chef, recommence

à remplir des ampoules de thiamine.

Deuxième rechute déclenchée expérimentalement 24 heures après l'administration de 200 mg de thiamine per os.

Guérison en une semaine.

Troisième rechute provoquée à la 6ème heure par des I.D.R. (22 mg de thiamine).

Il y a dans ces quatre observations tous les critères requis pour porter le diagnostic de dermite allergique :

- : le type des lésions est nettement celui de l'eczéma
- : leur siège est celui qu'il est habituel de noter, mains et avant bras dans les quatre cas, participation de la face dans 2 cas (II et IV)
- : la guérison est assurée dans les quatre cas par l'arrêt de l'exposition; la rechute, intéressant les régions antérieurement atteintes est immédiate dès la reprise du travail, ou après I.D.R. et administration orale (IV)
- : la réponse positive au patch-test fait avec le chlorhydrate de thiamine vient encore confirmer le diagnostic clinique.

3 -> A ces quatre observations détaillées il faut ajouter :

- 9 observations de dermatoses professionnelles auxquelles font allusion DALTON et PIERCE après la relation du cas résumé plus haut. Il faut signaler que, alertés par ce premier cas, les auteurs ont découvert les 9 autres en ajoutant la thiamine à la batterie de tests utilisés chez les travailleurs de leur entreprise.

- Un cas de NIELSEN (cite in HJORTH), d'eczéma professionnel avec patch-test positif à la thiamine brute.
- Les cas de RAJKA et VINCZE concernant des dermatoses professionnelles survenues dans l'industrie pharmaceutique, frappant les régions découvertes, assez rarement d'autres territoires cutanés, rendues assez particulières par l'association de céphalées et de vertiges non rencontrés dans les dermatoses d'autre origine.

B - L'ETIOLOGIE

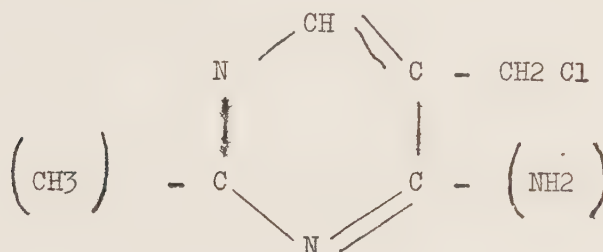
- 1 - La responsabilité du chlorhydrate de thiamine brut est mise en évidence par la réponse positive du patch-test avec ce corps dans les observations I à IV, dans celles évoquées par DALTON et PIERCE, dans celle de NIELSEN, dans un des cas de RAJKA et VINCZE, soit au total dans 15 cas.
- 2 - Le rôle du chlorhydrate de thiamine pur cristallisé a été étudié
 - COMBES et GROOPMAN notent que, chez leurs 2 malades, le patch-test est positif avec du chlorhydrate de thiamine purifié. Il en est de même dans le cas de HJORTH qui utilise du produit pur venant de deux origines (MERCK et LA ROCHE).
 - Par contre NIELSEN (in HJORTH) dit que les tests sont positifs avec la thiamine brute employée par son malade et négatif avec la thiamine purifiée venant du même stock.

Il est regrettable sur ce point fondamental qu'aucun de ces auteurs ne donne de détails techniques sur le procédé de purification de la thiamine. Cette lacune empêche d'accepter sans réticence la conclusion de HJORTH qui exclut le rôle déterminant d'une éventuelle impureté dans le cas qu'il publie.

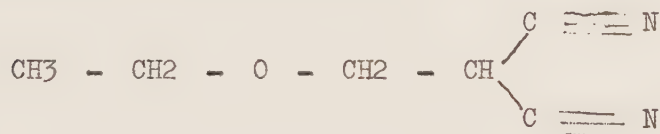
3 - Le rôle des corps intermédiaires apparaissant au cours de la synthèse de la Vitamine B1 a été discuté dans trois travaux.

= RAJKA et VINCZE insistent sur deux faits :

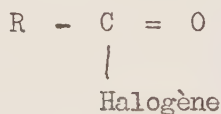
En premier lieu 3 corps intermédiaires manipulés au cours de cette synthèse peuvent déterminer des dermites artificielles. L'un agit peut-être par effet caustique différent d'une allergie. Il s'agit de la chlorméthyl-pyrimidine.



Un autre serait à la fois caustique et allergisant :
l'éthoxy méthyl malodinitrile



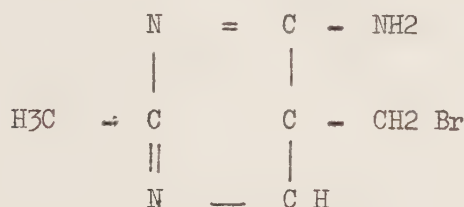
Le troisième serait la fonction cétone halogénée de
l'acéto chlorobutyro lactone



corps responsable également de dermites allergiques dans les ateliers de synthèse de la chloromycétine.

En second lieu ces auteurs insistent sur le fait que parmi les dermatoses dues à ces intermédiaires - (dont ils ne mentionnent pas le nombre) une seule avait également un patch test positif au chlorhydrate de thiamine cristallisé.

= HJORTH trouve une sensibilité croisée pour la cocarboxylase, la 2 méthyl - 6 - amino - 5 - bromo - méthyl pyrimidine



Par contre les patch tests sont négatifs avec deux noyaux thiazoles différemment substitués, avec une pyrimidine non halogénée (2 méthyl-6 - amino - 5 amino - méthyl - pyrimidine) et avec la sulfapyrimidine.

= NIELSEN, cité par HJORTH trouve que le corps responsable de l'eczéma de son patient est la chlorpyrimidine.

C - Tels sont les faits. Sont-ils suffisants pour préciser la cause des manifestations cutanées de type allergique liées aux contacts répétés avec la Vitamine B1 ?

- En premier lieu RAJKA et VINCZE semblent faire une différence nette entre les allergies dues à ce corps et celles dues aux précurseurs puisqu'une réaction croisée ne s'observe que dans un de leur cas.
- En second lieu trois auteurs incriminent une pyrimidine halogénée au cours d'eczémas par contact avec la thiamine elle-même.
- A ce sujet un problème important est soulevé, celui de la validité du patch test avec ces corps que RAJKA et VINCZE estiment caustiques. HJORTH étudie,

avec la bromopyrimidine qui a donné, pure et en solution à 10%, une réponse positive chez son malade, un grand nombre de témoins : 6 sur 34 donnent une réaction positive de type caustique avec le corps pur. Par contre 1 seul sur 156 réagit avec la solution à 10%. Malheureusement RAJKA et VINCZE d'une part, NIELSEN d'autre part ne disent pas à quelle concentration ils ont opéré.

- En troisième lieu, les études faites avec le chlorhydrate de thiamine purifié sont discordantes, et, faute de précisions techniques, leurs conclusions sont difficiles à accepter.

Au total donc il nous paraît très intéressant que le chlorhydrate de thiamine brut soit indiscutablement responsable d'assez nombreux cas de dermatoses allergiques. Il y a là une possibilité de travail offerte aux chercheurs pour exploiter les premiers résultats publiés en précisant si le corps responsable est bien le chlorhydrate de thiamine lui-même, ou un corps intermédiaire de sa synthèse présent dans le produit brut à l'état d'impureté. Rappelons ici que notre observation personnelle (obs. n° 7) est absolument superposable à celles que nous venons d'étudier. Il nous semble que ces cas apportent à la discussion du mécanisme des accidents thérapeutiques dus à la Vitamine B₁ un argument fondamental : si le chlorhydrate de thiamine du Codex contient un corps, quel qu'il soit, susceptible de sensibiliser l'organisme humain par voie cutanée, pourquoi n'en serait-il pas de même par voie parentérale ?

CHAPITRE V

DISCUSSION = LA PHYSIO - PATHOLOGIE DES ACCIDENTS

Nous avons vu que dès les premières publications (STERN) l'existence de variations dans la tolérance individuelle au médicament avait été invoquées. Peu après en 1941 différents auteurs, aux U.S.A., à l'occasion d'observations personnelles incriminent des phénomènes allergiques (LAWS, SCHIFF, STILES). A la fin de l'année 1941 cette théorie de l'hypersensibilité acquise à la thiamine est très en vogue aux U.S.A. L'opinion des cliniciens est résumée par MILLS dans la discussion qui fait suite à la communication de RUFFIN et JOLIFFE... :

" J'ai rencontré plusieurs réactions sévères avec une mort et plusieurs collapsus non mortels. Ces réactions sévères étaient toutes consécutives à l'administration Intra-musculaire de thiamine aux doses de 10 à 50 milligrammes et paraissaient nettement allergiques ". Ultérieurement, cette théorie de l'allergie fut acceptée par de nombreux auteurs qu'il serait fastidieux d'énumérer, aussi bien en ce qui concerne les accidents thérapeutiques dus à la voie parentérale que les sensibilisations cutanées. Deux points ont été soumis à de nombreuses discussions : Celui de la validité des tests cutanés, abordé par STILES, puis discuté par KALZ puis par SHAPERO et GWINNER, et récemment par nous-mêmes; celui de la nature exacte de l'allergène que les dermatologistes ont été les premiers à étudier.

Un peu plus tard des avis discordants ont été émis par différents auteurs qui pensent que l'allergie est incapable d'expliquer la totalité des faits observés (JAROS, KNUCK et de BEER; DOTTI; BARRAZONE, et LAMBELET). Il en est résulté l'hypothèse de l'action toxique de la thiamine que les faits expérimentaux

confirment à première vue puisque l'existence dans les différentes espèces animales d'une dose léthale de thiamine est un fait bien acquis par les physiologistes.

Une troisième hypothèse, celle du surdosage, responsable d'accidents évocateurs de " thyrotoxicose " émise primitivement par MILLS, reprise par LEITNER dans sa deuxième observation n'a pas été confirmée par d'autres auteurs et a disparu peu à peu dans l'oubli.

Si bien que l'on peut dire que la discussion est centrée sur la nature allergique ou toxique des troubles. Nous allons essayer, à la lumière des données cliniques de la littérature et de nos cas personnels, en utilisant également quelques données expérimentales, de développer les arguments qui permettent de prendre parti.

I - LES ARGUMENTS EN FAVEUR DE L'HYPERSENSIBILITE ACQUISE

A - L'existence d'une première période de sensibilisation latente représentée soit par des séries d'injections, soit par des contacts professionnels est très fréquente.

1 - Dans les dermatoses professionnelles, une première phase durant laquelle les manipulations de produit sont parfaitement tolérées, est constamment trouvée dans les 4 observations détaillées de la littérature et dans notre propre cas (observation n° 7).

2 - Dans les accidents de la voie parentérale, cette fréquence est difficile à chiffrer exactement puisque dans un certain nombre d'observations, l'auteur ne mentionne pas d'enquête anamnétique à ce sujet. C'est ce que montre le tableau suivant. (p. 85).

Pour artificiel que soit un tel calcul, fait à partir de documents de provenances diverses, la conclusion est que 88% des accidents dus à la voie parentérale surviennent chez des sujets qui ont pu être sensibilisés par une première série d'injections en nombre très variable (Nous avons englobé dans ce calcul le cas de DHOTEL obs. XXXV où la sensibilisation a été le fait de la seule voie buccale). Ce chiffre est d'ailleurs certainement trop faible étant données les difficultés que rencontre une enquête rétrospective pour deux raisons. En premier lieu, la première série peut être lointaine datant de plusieurs années et le malade peut l'avoir oubliée (nous ne devons dans un de nos cas de posséder une enquête positive qu'à l'obligeance du médecin traitant qui a retrouvé sur sa fiche une prescription de Vitamine B1 injectable

Résultats de l'enquête concernant des contacts
préalables avec la Vitamine B1 dans les accidents
consécutifs à l'administration parentérale
de celle-ci.

Série	Nombre des cas	Enquête positive	Enquête négative	Enquête non faite
Cas mortels de la littérature	15	8	1	6
Cas bénins de la littérature	37	26	3	8
Cas personnels	8	6	1	1
Total	60	40 (soit 66% du total et 88% des 45 cas où l'enquête a été faite)	5	15

totale-ment oublié du patient); en second lieu, il suffit de feuilleter un
annuaire de spécialités pharmaceutiques pour se rendre compte qu'à ne cher-
cher les antécédents d'injections des grandes spécialités de Vitamine B1, on
omet tous les médicaments composés en renfermant.

B - La reproduction des troubles lors des contacts répétés une fois la sensibilisation établie constitue le deuxième argument.

1 = Dans les observations de dermatoses professionnelles cet argument est présent dans les quatre observations détaillées de la littérature et dans notre observation n° 7.

La rechute suit après quelques semaines de latence la reprise du travail dans les 5 cas.

Dans deux cas, elle s'observe dans des territoires antérieurement atteints après I.D.R. au chlorhydrate de thiamine (Cas personnel - HJORTH). Dans un cas (HJORTH) elle se produit également après prise buccale du médicament; alors que celui-ci par la même voie n'entraîne aucun trouble dans notre observation.

2 = Dans les accidents de la voie parentérale nous avons dénombré sur un total de 60 observations :

- . 31 cas où sont survenus 2 ou plusieurs accidents
- . 29 cas où l'accident est unique

a) Ces 29 cas demandent à être discutés

= deux fois seulement nous avons trouvé mention d'un essai de reprise du traitement

- . MITRANI (obs. VIII) réussit une désensibilisation par injection de doses croissantes jusqu'à pouvoir faire tolérer plusieurs injections I.M. de 100 mg.
- . JAROS, KNUCK et de BEER injectent à leur malade (obs. XXIII) 8 jours après l'accident 100 mg I.V. de thiamine d'une autre marque spécialisée sans incidents.

= 27 fois cette notion de reprise du traitement manque (3 cas personnels, 11 cas mortels, 15 observations d'accidents bénins de la littérature). Le caractère unique de l'accident perd de ce fait toute valeur pour ou contre l'hypothèse d'une sensibilisation acquise au médicament.

b) 31 fois l'accident s'est reproduit. Deux éventualités sont possibles

- Tantôt il se reproduit pour chaque nouvelle injection

- . 4 cas personnels dont un où la récurrence suit des tests cutanés

- . 2 des 4 cas mortels annoncés par des troubles mineurs prémonitoires

- . 19 des 22 cas d'accidents bénins de la littérature et ceci même après un essai de changement de marque dans le cas XXII, même après de faibles doses (3 mg I.D.: III; minime dose test S.C.: VI; minime dose test parentérale : XXXVI; 100 $\sqrt{\text{I.D.}}$: XXXVII). Par contre les essais de reprises du traitement par voie buccale donnent dans ces cas des résultats variés : ils reproduisent les mêmes troubles atténués dans deux cas (III, XXII pour une dose de 100 mg/24 h) ou n'entraînent pas de troubles (VII, XXII à la dose de 5mg/24h, XXXVI).

- Tantôt l'accident se reproduit en série discontinue.

- . Ce fait n'a pas d'explication satisfaisante dans un de nos cas (obs. n° 1), dans les cas mortels de REINGOLD et WEBB et de JAVIER, où les injections sont faites avec le même produit, dans les mêmes conditions.

- . Par contre ceci s'explique aisément dans le cas de THINGSTAD (XIII) où les 12 premières injections lors d'un essai de

désensibilisation sont bien tolérées les deux suivantes reproduisant les troubles initiaux pour les doses de 3,5 et 4,5 mg, et dans le cas de RAYCHAUDHURY où la série dont les 2 premières injections ont donné lieu à des accidents, est poursuivie sans encombre sous couvert d'éphédrine et d'antihistaminiques.

- . Le cas de SCHIFF (II) est plus étrange puisque cet auteur procédant à un changement de spécialité peut faire tolérer 11 injections avant que les troubles ne réapparaissent en série continue.

Ainsi sur ce point très important de la récurrence des accidents lors des nouveaux contacts, on peut admettre que, à partir de 60 observations dont on défalque 27 cas où le traitement est interrompu, il reste 33 cas dans lesquels l'administration du produit est continué. Sur ces 33 cas les troubles réapparaissent 31 fois (92% des cas) dont 25 fois en série continue (75% des cas).

C - L'aspect clinique des accidents constitue le troisième argument

- 1 = Dans les dermatoses professionnelles, l'aspect est celui d'un eczéma érythémato vésiculeux siégeant aux zones de contact direct (mains, avant bras) et indirect (paupières, face) dans deux cas (obs. personnelle HJORTH).
- 2 = Dans les accidents de la voie parentérale que nous avons observés ou dépouillés dans la littérature, nous avons trouvé que l'aspect est celui d'une hypersensibilité immédiate 7 fois sur nos 8 observations personnelles, 33 fois sur les 37 cas d'accidents non mortels, qu'il évoque une hypersensibilité retardée dans 2 cas (obs. personnelle n° 6 et obs. de Mitrani VIII). L'aspect clinique est équivoque dans la plupart des cas

mortels et dans 4 cas d'accidents non mortels de la littérature quoique les circonstances de survenue soient celles d'une hypersensibilité immédiate.

D - La réponse positive des tests cutanés a une très grande valeur. Nous avons vu qu'ils peuvent être considérés comme spécifiques si l'on respecte des conditions techniques précises.

Le fait d'avoir trouvé des réponses positives dans les 7 de nos neuf cas qui ont été testés, dans les 4 observations de dermatoses de la littérature et dans les 8 des 37 cas non mortels publiés dans lesquelles les tests ont été corrects, ce fait a, à nos yeux une très grande signification.

Dans la majorité des accidents de la voie parentérale, la réponse est de type immédiat. Une de nos observations échappe à cette règle, dans laquelle nous avons observé une réponse de type tuberculinique. (obs. n° 6).

E - Enfin, un argument négatif appuyé la théorie allergique. Plusieurs auteurs ont démontré l'absence d'anomalies de la solution contenue dans l'ampoule responsable : REINGOLD et WEBB en injectant le résidu à deux sujets témoins sans aucune ennui, MOLINA TORNERO en la faisant expertiser.

Il y a donc de très solides arguments à la théorie allergique des accidents provoqués par l'aneurine.

II - LES ARGUMENTS CONTRE L'HYPERSENSIBILITE ACQUISE

Ces arguments ont été développés par différents auteurs.

A - En premier lieu vient l'absence de sensibilisation préalable expressément mentionnée dans quelques observations.

- un de nos cas personnels (obs. n° 5)
- un des cas mortels (obs. n° 1 de BARRAZONE et LANBELET)
- trois cas d'accidents non mortels publiés.

Ces faits épars et apparemment troublants méritent d'être critiqués;

Ils sont rares en regard des 88% d'enquêtes positives mentionnées plus haut.

Ils sont discutables puisque l'enquête est souvent difficile.

Ils n'ont peut être pas de signification importante si, comme nous y reviendrons, l'allergène est autre que l'aneurine elle-même.

B - En second lieu vient le caractère capricieux de survenue des troubles dans certaines observations où ceux-ci apparaissent en série discontinue. Là encore les faits sont rares, comme nous l'avons dit, et de plus, parmi les 4 cas non mortels où cette éventualité s'est produite, 3 ont été soumis à des tests cutanés corrects, dont la réponse s'est montrée positive (cas

personnel n° 1 - Observation de SCHIFF (II) et de THINGSTAD (XIII).

Dans le même ordre d'idée, BARRAZONE et LAMBELET (obs. n° 2) refusent le diagnostic d'allergie parce que l'accident survient chez leur malade à la quatrième injection de la deuxième série de thiamine I.M. Il suffit de se rappeler que le cas de SCHIFF tolère 11 injections après un changement de spécialité, pour que, ce point n'étant pas mentionné par BARRAZONE et LAMBELET, cet argument s'effondre.

C - Les caractères cliniques des accidents ont été retenus par certains auteurs (DOTTI, BARRAZONE et LAMBELET) en faveur d'une action toxique directe sur le centre respiratoire bulbaire. A vrai dire, un certain nombre des observations que nous avons lues comportent le même aspect de dépression respiratoire mais guérissent ce qui permet soit par une enquête approfondie, soit par des tests cutanés, de faire la preuve de leur nature anaphylactique (II, XXXVI où la guérison survient après respiration artificielle et noradrénaline).

D - Enfin le dernier argument est l'impossibilité de démontrer la présence d'anticorps circulants par l'épreuve de PRAUSNITZ - KUSTNER effectuée dans 2 de nos cas et 4 de la littérature dans des conditions techniques valables. Mais la difficulté rencontrée par les immunologistes à mettre en évidence des anticorps allergiques est bien connue. Il n'est pas exclu que le développement de nouvelles techniques viendra combler cette lacune.

Nous avons l'intime conviction que si l'on établit le bilan des arguments pour, et des arguments contre l'origine allergique des accidents, celle-ci devient évidente. Nous rejoignons de nombreux auteurs sur ce point, notamment THIERS qui écrit "Si extraordinaire que paraisse le fait, l'aneurine est une substance allergisante mais de façon exceptionnelle et les très rares accidents

observés en clinique relèvent de la seule allergie. Les signes sont donc différents de ceux observés sur l'animal et ne s'expliquent pas par l'action pharmacodynamique des médicaments dont la toxicité exigerait pour se manifester des doses énormes sans rapport même avec celles considérées comme "très fortes" par les cliniciens. De même BICKNELL et PRESCOTT écrivent "...les réactions rapportées sont probablement le résultat d'une sensibilisation à l'aneurine étant donné qu'elle survient après que plusieurs injections aient été pratiquées".

III - LES DONNEES EXPERIMENTALES

Nous n'avons pas l'intention de procéder à une revue générale des innombrables travaux expérimentaux concernant l'aneurine.

A - Nous nous bornerons ici à ceux ayant trait au "choc thiaminique expérimental" Celui-ci a été remarquablement étudié par CHARONNAT, LECHAT et CHARETON en 1953 . Nous empruntons à ces auteurs les données suivantes :

- Dès 1937, HECHT et WEESE mettent en évidence chez la souris, la différence de toxicité du chlorhydrate de thiamine selon le mode d'introduction. Alors que la dose léthale s'établit autour de 100 mg/Kg par voie I.V., elle est de l'ordre de 750 mg/Kg par voie S.C.

Chez le lapin, ces auteurs montrent que la mort peut survenir pour des doses de 80 à 160 mg/Kg par syncope respiratoire.

- En 1936, MOLITOR et SAMPSON avaient fixé pour la voie intraveineuse, la dose léthale à 125 mg/Kg pour la souris, 250 mg/Kg chez le rat, 300 mg/Kg chez le lapin, 350 mg/Kg chez le chien.

- HALEY et FLESHER procédant chez le lapin à des injections I.V. d'une solution de chlorhydrate de thiamine à la concentration de 100 mg/ml; au rythme de un ml toutes les 2 minutes, montrent que la dose léthale est de 126 mg/Kg mais s'élève à 238 mg/Kg si l'animal a été préparé par une injection parentérale de 100 mg.

- SMITH, FOA et coll. mettent en évidence après injection I.V. unique chez le chien la survenue d'un arrêt respiratoire d'origine centrale. La mort ne survient pas si la thiaminémie reste inférieure ou égale à 70 mg/ml, elle est constante pour un taux sanguin de 1200 mg/ml sauf si l'on gagne du temps par la respiration artificielle.

Ces différents auteurs sont d'accord sur l'action directe centrale du chlorhydrate de thiamine, celle-ci est prouvée par les applications de solution de ce corps sur le cortex cérébral qui entraînent des clonies dans le territoire musculaire correspondant, HALEY et FLESHER expliquent la mort par le mécanisme suivant : l'action dépressive sur le centre respiratoire bulbaire entraîne l'anoxémie responsable de l'arrêt cardiaque et de la mort.

- De 1938 à 1948 différents auteurs (DEMOLE, PICK et UNNA, HALEY, SMITH) ont montré l'effet curarisant du chlorhydrate de thiamine. Celui-ci est d'ailleurs faible puisque une dose de 150 mg/Kg a à peine l'effet de 1 à 2 unités de d tubocurarine.

CHARONNAT, LECHAT et CHARETON reprenant ces expériences avec une grande précision montrent que ces différentes D.L. sont sujettes à caution puisque de nombreux facteurs influencent la toxicité de la thiamine. Ces auteurs montrent que des variations portant sur le pH, la vitesse d'injection, la concentration de la solution, entraînent des modifications considérables dans l'intensité des réponses. Dans certaines conditions 100mg/Kg sont bien tolérées alors que la même dose totale, plus concentrée ou à un pH différent est sûrement mortelle. Quoiqu'il en soit, chez le lapin et par voie veineuse les plus faibles doses léthales trouvées par ces auteurs sont de 100 mg/Kg.

- B - De même de nombreux travaux expérimentaux, au premier rang desquels se placent les belles recherches de G. MOURIQUAND ont été consacrés à l'étude des conditions favorisant la survenue du choc thiaminique expérimental.

G. MOURIQUAND et ses collaborateurs dans de nombreux mémoires ont insisté sur la sensibilité particulière de l'animal en état d'avitaminose B1 latente à son premier stade de " dystrophie inapparente asymptomatique " traduite seulement par l'abaissement de la chronaxie vestibulaire (expériences chez le pigeon). De tels faits ne sont en aucune façon transposables à l'homme dont l'avitaminose B1 reste l'indication majeure de la thiamine aussi bien dans ses formes majeures que dégradées (polio - encéphalite hémorragique éthylique ou non) sans qu'aient été signalés dans ces cas de susceptibilité particulière à la drogue.

C - Poursuivant leurs remarquables recherches sur le choc thiaminique, CHARONAT, LECHAT et CHARLTON ont montré le rôle choquant de la fraction pyrimidique de la molécule dont l'injection intraveineuse provoque des accidents plus sévères que celle de la dose équivalente de vitamine B1. L'un et l'autre corps sont responsables de chocs toxiques, qui ne se superposent pas aux accidents observés en clinique, ne fut ce que parce qu'ils sont régulièrement reproductibles, alors que les accidents cliniques représentent, en quelque sorte, des exceptions rarissimes au milieu de vastes séries thérapeutiques sans incidents. Simultanément la mise en évidence de l'inocuité de la fraction thiazolique de la molécule d'aneurine a abouti à l'application clinique d'un de ses dérivés, le S.C.T.Z en anesthésiologie et en particulier dans le traitement du délirium tremens.

D - Nous n'avons cependant pas pu trouver dans la littérature mention d'expériences réussies de sensibilisation d'animaux par le chlorhydrate de thiamine. Et les quelques essais que nous avons effectués chez le lapin, par voie parentérale ont abouti à autant d'échecs.

Cette brève revue de la littérature permet de conclure que le choc thiaminique expérimental a tous les caractères d'un accident toxique, constamment reproductible dans des conditions données, survenant par des doses de l'ordre de 100 mg/Kg au moins, infiniment supérieures à celles utilisées en clinique.

Il est certain que les cliniciens, qui ont voulu interpréter les faits cliniques à la lumière des données recueillies par l'expérimentation chez l'animal, ont introduit une confusion regrettable. C'est à un expérimentateur, ZATDI que nous demanderons de clore cette discussion en lui empruntant la citation suivante : " les doses thérapeutiques appelées massives n'atteignent pas la concentration de 1^o/100 qui, d'après mes observations est nécessaire pour que surviennent les accidents toxiques (sur le coeur isolé de rana tigrata).... Et je maintiens que si le glucose, substance parfaitement physiologique peut être toxique si l'on dépasse la concentration optimum, pourquoi n'en serait-il pas de même pour la vitamine B1 ? "

V - QUEL EST L'ALLERGENE ?

Nous pensons avoir suffisamment démontré la solidité de l'hypothèse qui fait des accidents cliniques des manifestations allergiques, pour être autorisés à poser cette question.

1 - Le rôle du chlorhydrate de thiamine lui-même.

Il n'est, à priori, pas exclu aussi bien dans les accidents dus aux injections parentérales que dans les dermites artificielles.

Quelques faits vont à l'encontre du rôle de ce corps :

- NIELSEN a pu montrer que les tests cutanés de son malade atteint de dermatose professionnelle sont négatifs avec du chlorhydrate de thiamine purifié.
- Nous avons pu faire la même remarque dans 5 de nos 8 cas d'accidents de la voie parentérale et dans le cas de dermatose que nous avons observé.

Par contre d'autres auteurs (HJORTH, COMBES et GROOPMAN) sont de l'avis opposé.

Ces discordances s'expliquent peut être par la difficulté où l'on est d'affirmer la pureté d'un corps. Peut-être en ce domaine, peut on se laisser guider par la remarque de CHARONNAT et collaborateurs. Ces auteurs notent que du chlorhydrate de thiamine purifié à 99,5% est au moins sous forme cristallisée parfaitement inodore et fournit une solution limpide, tandis que le chlorhydrate de thiamine brut est fortement odorant et fournit une solution

plus ou moins teintée en jaune clair.

Nous avons pour notre part utilisé un corps cristallisé inodore, donnant une solution " eau de roche " sans pour autant pouvoir affirmer la pureté absolue. Tout au plus peut-on, à la manière des pharmacologues américains, parler d'une préparation hypoallergique sans avoir l'imprudence d'avancer qu'elle est anallergique.

Ces faits ont une portée pratique considérable puisqu'il apparaît possible, tout au moins à petite échelle, d'obtenir un corps dépourvu de l'allergène, si l'on en croit les tests cutanés. La preuve formelle eut été l'absence d'accidents pour des réinjections parentérales multiples. Mais nous pensons que l'état actuel de nos recherches est encore insuffisamment avancé pour autoriser une telle tentative à laquelle nous nous sommes refusés chez nos malades.

- 2 - Le rôle des additifs a été facilement écarté puisqu'à notre connaissance ils manquent dans certaines des spécialités responsables d'accidents publiés ou observés par nous, et que quand ils ont été testés par voie Intra-dermique, ils ont constamment donné une réponse nulle.
- 3 - Le rôle de produits de dégradation de la solution a été écarté par différents auteurs, et par nous-même. En effet les tests restent positifs avec du chlorhydrate de thiamine Codex mis en solution au moment de l'emploi dans du sérum physiologique ou dans de l'eau distillée. Nous avons pu montrer que la stérilisation du chlorhydrate de thiamine purifié et sa conservation, identiques à celles subies par les ampoules spécialisées fabriquées à partir du chlorhydrate de thiamine brut n'entraînent pas la réapparition de l'allergène dans la solution.
- 4 - L'hypothèse la plus intéressante concerne le rôle de corps intermédiaires de la synthèse. Les faits que nous avons exposés plus haut à ce sujet (chapitre

IV) restent en discussion pour plusieurs raisons : en premier lieu, le nombre d'observations dans lesquelles le rôle de corps intermédiaires a pu être démontré est faible; en second lieu, ces cas ne concernent que des dermites artificielles. Il est nécessaire que de nouvelles recherches continuent dans cette voie puisque nous pensons avoir démontré qu'une purification suffisante élimine l'allergène présent dans le chlorhydrate de thiamine codex.

Ainsi en résumé nous pensons que les accidents observés en clinique

- sont totalement différents des chocs thiaminiques pharmacologiques
- sont de nature allergique
- sont dus à une impureté présente dans le chlorhydrate de thiamine codex en poudre et dans les solutions préparées à partir de celui-ci.

V - RAPPROCHEMENTS

=====

. Nous avons déjà mentionné la survenue d'accidents après administration parentérale de vitamines du groupe B. Ceux-ci ont été signalés après injection d'acide nicotinique auquel POWERS rattache un collapsus circulatoire et FEINBERG un choc anaphylactique. MITCHELL et coll. publient un cas d'hypersensibilité à l'acide folique avec test cutané positif mais échec de l'épreuve de PRAUSNITZ - KUSTNER. BEDFORD et coll. publient un cas d'urticaire récidivante à chaque nouvelle injection de Vitamine B12. Pour ceux qui, comme nous, pensent que l'allergène dans les chocs thiaminiques n'est pas la vitamine B1 elle-même, mais une impureté, l'observation de YOUNG et coll. est très intéressante. Cet auteur rapporte la survenue d'accidents d'abord mineurs puis d'un collapsus dramatique lors d'injections de Vitamine B12 provenant d'une culture de Streptomyces tandis que

l'injection de vitamine B12 cristallisée d'origine extractive hépatique est bien tolérée,

STILES chez le patient dont nous avons résumé plus haut l'observation a observé secondairement une sensibilisation à la pyridoxine.

Ainsi au même titre que le chlorhydrate de thiamine, d'autres vitamines du groupe B sont susceptibles de se comporter comme des allergènes. Les faits publiés sont rares et l'hypothèse de la responsabilité d'une impureté a été soulevée tout au moins pour la Vitamine B12. Ceci demande à être vérifié soigneusement avant de laisser le concept d'allergie aux vitamines pures acquérir droit de cité.

CHAPITRE VI

LA PREVENTION DES ACCIDENTS

Celle-ci ne sera assurée de façon parfaite qu'une fois l'allergène caractérisé et son élimination assurée dans les solutions spécialisées.

Avant que cet idéal ne soit atteint, quelques règles simples devraient permettre de diminuer le risque.

I - On ne doit plus raisonner comme si ces accidents étaient rares. Pour notre part, nous en avons observés 9 en 3 ans.

- a) Il nous paraît donc raisonnable de réduire les indications de la Vitamine B1 parentérale à celles qui sont indiscutables notamment, sous nos climats, les encéphalopathies du type GAYET-WERNICKE et les polynévrites éthyliques. Dans tous les autres cas, l'indication de la Vitamine B1 est beaucoup moins impérieuse. De plus, des résultats sensiblement équivalents sont obtenus par la voie orale dont le rôle, dans le déclenchement d'accidents allergiques est discuté. Certains auteurs ont observé avec cette voie des troubles chez des sujets sensibilisés (obs. III, XXII, XXXV, cas de HJORTH) alors que d'autres auteurs ont pu continuer par cette voie l'administration du médicament sans incidents (obs VII, XXII après réduction de la dose, XXXVI, obs. personnelle n° 7).

A notre connaissance, cette voie n'a été accusée que de troubles mineurs et n'a jamais déterminé d'accidents graves.

Cette attitude de prudence nous semble justifiée par la liste des diagnostics pour lesquels les cas mortels ont reçu de la Vitamine B₁, liste que l'on pourrait appeler celle des " morts injustifiées ".

=névrose cardiaque (RIETTI)

= lombalgie (REINGOLD et WEBB)

= sciatique (VARGAS FERNANDEZ)

= acrodynie infantile (FORNARA)

= zona (DOTTI)

= paralysie essentielle d'une 6ème paire crânienne chez un asthmatique (MOLINA TORNERO)

= gangrène des orteils par artérite chez un diabétique (BARRAZONE et LAMBELET cas N° 1).

= polynévrite éthylique débutante chez un gastrectomisé (BARRAZONE et LAMBELET, cas n° 2)

b) Il nous semble utile dès que l'on prescrit de la vitamine B₁ parentérale de procéder à un interrogatoire soigneux du patient.

- Ceci permettra d'écarter tout patient dont l'anamnèse comportera l'existence d'accidents mêmes mineurs, purement locaux par exemple, lors d'une injection précédente.

- Une seconde catégorie de patients est faite par ceux qui ont déjà reçu de la Vitamine B₁ sans incidents. Nous avons étudié suffisamment d'observations pour affirmer que cela n'apporte qu'une fausse sécurité. Il nous paraît préférable dans ces cas de pratiquer au moins avant le début d'une nouvelle série une cuti-réaction. Positive, elle contre

indiquerait toute injection parentérale. Ceci a déjà été proposé par de nombreux auteurs (LAWS, EISENSTADT, DUFRESNE).

- Restent les sujets qui disent n'avoir jamais reçu de Vitamine B1. Leur sécurité qui est, à priori, absolue, dépend en fait de leur mémoire.

En résumé cette étape préventive nous semble aussi importante à parcourir pour la vitamine B1 que pour la pénicilline, ou la novocaïne, ou les produits iodés par exemple. Il est devenu rituel de demander au sujet s'il a déjà reçu de tels produits sans incidents, pourquoi ne pourrait-on faire de même pour la Vitamine B1 ?

c) La prévention des dermites artificielles survenant dans l'industrie pharmaceutique paraît plus difficile à assurer, aussi bien par le port de gants que par le respect par l'ouvrier de précautions méticuleuses sur le lieu de son travail afin d'éviter les contacts cutanés prolongés.

II - Si un accident survient, il le fait en règle dans les premières minutes qui suivent l'injection. Il nous paraît utile de savoir que ces accidents traités tôt réagissent bien à l'injection d'adrénaline, d'éphédrine, d'antihistaminiques. En cas de collapsus sévère, il faut avoir recours aux perfusions de noradrénaline en sachant que si la situation n'est pas rétablie en quelques heures, elle ne le sera que par restauration de la masse sanguine.

Le cas des dermites artificielles est bien différent. La guérison est obtenue facilement par l'interruption du contact donc du travail. Mais ceci pose des problèmes d'ordre médico-légal puisque les dermites artificielles dues à la Vitamine B1 ne sont pas expressément mentionnées sur la liste des maladies professionnelles. De nouveaux travaux sont cependant nécessaires pour réparer cette lacune afin d'assurer aux salariés une juste réparation.

CONCLUSIONS

Les accidents de la vitaminothérapie B1 ne sont pas exceptionnels puisque le présent travail peut faire état de huit observations personnelles et de 52 observations déjà publiées dans la littérature médicale.

Ils sont toujours consécutifs à l'administration parentérale de préparations injectables de Vitamine B1 qu'il s'agisse de la voie sous-cutanée (5 cas) intraveineuse (14 cas) ou intramusculaire (31 cas).

La gravité des accidents est variable allant de troubles allergiques mineurs (17 cas), en passant par des chocs de type anaphylactique (28 cas) jusqu'à des réactions mortelles (15 cas). Celles-ci surviennent aussi bien après injection intramusculaire qu'après intraveineuse.

Les troubles sont, selon toute probabilité, liés à une hypersensibilité acquise grâce à des injections antérieures bien tolérées retrouvées dans 89% des cas. En faveur de ce mécanisme, plaide le caractère clinique des accidents observés; leur reproduction lors des injections ultérieures du produit, même à des doses minimales excluant toute action pharmacodynamique de la drogue; l'absence vérifiée dans plusieurs observations d'anomalies des solutions injectées; la réponse positive des tests cutanés.

Ceux-ci constituent au cours des accidents imputables à la vitaminothérapie B1, le procédé de choix pour assurer le diagnostic puisqu'ils donnent lieu constamment à une réponse locale immédiate le plus souvent, exceptionnellement retardée de type tuberculinique (1 cas personnel) et occasionnellement à des réactions locale ou générale. A condition d'utiliser les cuti-réactions ou les intradermo réactions à faible concentration (≤ 1 mg/ml) ces tests sont

en effet spécifiques comme cela a été constaté par différents auteurs et par nous mêmes.

L'existence de dermatoses professionnelles induites par les manipulations industrielles dans les ateliers de fabrication de la Vitamine B1 constitue une preuve supplémentaire de la possibilité qu'a l'organisme humain de se sensibiliser à ce corps.

Les faits observés en cliniques sont différents du choc thiaminique expérimental survenant pour des doses pharmacologiques de thiamine.

La conception allergique des accidents thérapeutiques dus à la Vitamine B1 renferme encore deux inconnues : en premier lieu, l'existence d'anticorps circulants que l'on s'attendrait à trouver dans des accidents anaphylactiques n'a pu être démontré avec certitude; en second lieu, l'allergène lui-même n'est pas connu puisque, si différents auteurs et nous mêmes ont pu obtenir des préparations hypoallergiques par purification du chlorhydrate de thiamine-codex, les tentatives d'isolement à partir de celui-ci d'une impureté allergisante restent trop peu nombreuses pour être concluantes.

La prévention des accidents thérapeutiques peut dans une large mesure être assurée, en premier lieu par l'enquête anamnétique et éventuellement la pratique d'un test cutané, avant administration parentérale du médicament; en second lieu par le remplacement des injections par l'administration orale, aussi souvent que cela est possible.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. JUSTIN-BESANCON

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

I - DOCUMENTS D'INTERET GENERAL

ALEXANDER H.L. - Réactions with drug therapy
Saunders Edit. Philadelphia 1955
Chapter XIV p 220

BEDFORD P.D. - Side effects of a preparation of vitamin B12
Brit. Med. J. 1 690 1952

BICKNELL F. and PRESCOTT F. - The vitamins in medicin -
London ; W. Heinemann 1953

CAMPANA C - Incidenti di iniezione di vitamina B1 (cloridrato di tiamina)
Il policlinico 63 963 1956

DAMOISEAU B in ALBAHARY C. - Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et
accidentel
Masson Edit. Paris p.712

DUCHESNAY G. - Le risque thérapeutique - Prévention et traitement des accidents
Doin Edit. Paris 1954 p. 450

DUFRESNE R. - Inconvénients et dangers du chlorure de thiamine
Union Med. Canada 75 714 1946

FEINBERG S.M. - Anaphylactic shock due to nicotinic acid

N.Y. State J. Med. 48 635 1948

MITCHELL D.C. - VILTER R.W. and VILTER C.F. - Hypersensitivity to folic acid

Ann. Int. Med. 31 1102 1949

MEYLER L. - Side effects of drugs

The excerpta medica foundation in 8. 1957

POWERS B.R. - Circulating collapse following intravenous administration of nicotinic acid. (niacin)

Ann Int. Med. 29 558 1948

Reactions after vitamin B. injections

Lancet 263 279 1952

Reactions following vitamin B by vein

J.A.M.A. 157 302 1955

STEPP.W. (réponse à un lecteur)

Munch. Med. Wschr. 12 - 327 - 1954

THIERS H. - Les vitamines - biochimie - biologie - emploi thérapeutique

Masson Edit. Paris - 1956

THIERS H. - Les accidents liés à l'emploi des fortes doses de Vitamines

Sem. Hop. Paris. - Ann. Pediat 33 SH. 75 . A.P. 127 - 1957

YOUNG W.C. Ulrich C.W. and Fouts P.J. - Sensitivity to vitamin B12 concentrate

J.A.M.A. 143 893 1950



II - LE CHOC THIAMINIQUE EXPERIMENTAL

CHARONNAT R. - LECHAT P. - et CHARETON J.

1 : Recherches sur le choc provoqué par les injections intraveineuses de Vitamine B1

Ann. Pharm. Franç. XI - 17 1953

2 : Ibid. XI 26 1953

MOURIQUAND G. - EDEL V. et CHIGHIZOLA R.

Sur le choc vitaminique par l'aneurine - Recherches biochimiques

Sem. Hop. Paris. 27 1901 1951

MOURIQUAND G. et EDEL V.

En marge du choc thiaminique et de l'avitaminose B -

Terrain de mort subite et élément du choc

Sem. Hop. Paris. 30 - 1475 - 1954

MOURIQUAND G., EDEL V. et CHIGHIZOLA R.

Sur le choc thiaminique. Action comparée du chlorhydrate et du monophosphate de thiamine

C.R. acad. Sciences. 240 - 138 - 1955

ZATDI S.E. -

Some observations regarding the toxicity of thiamin chloride and nicotinic acid

Indian Med. Gaz. 82 . 181 . 1947

III - OBSERVATIONS CLINIQUES

ARMANIMO L.P. and SCOTT W.S.

Anaphylactic shock following intravenous administration of thiamine chloride. Report of a case
Calif. Med. 72 . 178 . 1950

BAKKES A. -

Anaphylactische shock na Intravaneuze Vitamin B1 - Nspuiting
Nederl. Tijdsch - Geneesk - 93 - 4270 - 1949

BARRAZONE J. et LANBELET F.

Accidents mortels après injection de thiamine (Vitamine B1)
Presse Méd. 62 - 1867 - 1954

BAUMGARTNER G. und FRIEDEL G. -

Bedrohlicher anaphylaktischer schock nach intravenöser B vitamin
Injektion
Nervenarzt - 24 - 303 - 1953

BENMUSSA et DIACONO -

Un cas de choc grave à l'aneurine
Bull. mem. Soc med hop. Paris 68 - 41 - 1952

BIEBER Th.

Erythème généralisé scarlatiforme, éruption toxique par hautes
doses de Vitamine B1
Bull. soc. Fr. Derm Syph. 64 - 747 - 1957

BRESKY et PROSKAN F.

Nehody pri lecení Vitamínů B1 Cas. Lek Ces - 90 880 - 1951
in Excerpta medica
5 II 537 1952

CHATAGNON P.A., GARNIER M. et CHANOIT M.P.

Le choc à l'aneurine, réaction d'intolérance de type anaphylactique chez une alcoolique chronique sénile
Ann. Med Psychol. 110 685 1952

CHITWOOD W.R. and MOORE C.D.

Anaphylactic shock following intravenous administration of Vitamin B complex
J.A.M.A. 148 461 1952

COMBES F.C. and GROOPMAN J.

Contact dermatitis due to thiamine. Report of two cases
Arch. derm. Syph. 61 858 1950

COSTE F. - DEROBERT L. et BLUM P.

Mort au cours d'une injection de thiamine et de procaine
Ann. Med. Légale. 39 304 1959

DALTON J.E. and PIERCE J.D.

Dermatological problems among pharmaceutical workers
Arch derm Syph. 64 667 1951

DHOTEL Y.

Méfions-nous de l'allergie à la Vitamine B1
Gaz. méd. Picardie. 272 409 1957

DOTTI F.

Accidente mortale dopo iniezione endomuscolare di vitamina B1
Minerva Med. 40 720 1949

ENGLEHARDT H.T. and BAIRD V.C.

Ann Allergy 4 - 291 - 1946

EISENSTADT W.S.

Hypersensitivity to thiamine hydrochloride

Minnesota Med. 25 - 861 - 1942

FORNARA

Med. Internaz. 55 - 165 - 1947

HARRY W.

Vortr. avläBt Med Meteor - Tagg - am 4 April 1952 in Hamburg

HERVOUET D. - BARBIN J.Y. - GINGUENE E.M. et MIGNEN

A propos des accidents provoqués par l'administration parentérale
de la vitamine B1. Exposé de deux cas observés

Ouest médical. 12 - 393 - 1959

HJORTH N.

Contact dermatitis from Vitamin B1 (thiamine) relapse after
ingestion of thiamine - Cross-sensitization to co-carboxylase
J. Invest. dermat. 30 - 261 - 1958

HOIGNE R. und NAEGELI H.

Schockzustände bei sensibilisierungen auf arzneimittel

Helvet med acta 24 27 - 1957

JAROS S.H., WNUCK A.L. and de BEER E.J.

Thiamine intolerance

Ann Allergy - 10 - 291 - 1952

JAVIER A.S.

Um caso de morte por sensibilização avitamina B1

Revis. Med. peruana 22 - 160 - 1951

Analysé in Brasil med. 65 - 358 - 1951

KALZ F.

J. Invest dermat. 5 - 135 - 1942

LAWICK VAN PABST H.M.

Gevaren bij injecties mit vitamin B1

Ned. Tsch. Geneesk - 96 - 1183 - 1952

LAWS L.

Sensitization to thiamine hydrochloride

J.A.M.A. 117 - 176 - 1941

LECOMTE J. - LELEIXHE A. et LAPIERE Ch.

Sur la nature du choc provoqué par la thiamine

Acta Allerg. Kbh 12 51 1958

LEITNER Z.A.

Untoward effects of vitamin B1

Lancet. 245 - 474 - 1943

LEREBOULLET J.

Les dangers possibles de la Vitamine B1

Rev. Prat. 2 - 1225 - 1952

MAGGIOLO J et MUSSIO - FOURNIER J.C.

Collapsus grave provoqué par l'injection intramusculaire de
Vitamine B1

Bull mem soc méd hop Paris 71 - 1008 - 1955

MILLS C.A.

1 : Thiamine overdosage and toxicity

JAMA. 116 -2101 - 1941

2 : in abstract of discussion on papers of Dr Ruffin an Joliffe

JAMA 117 - 1500 - 1941

MITRANI

J. Allergy 15 150 1944

MOLINA TORNERO C.

Síndromes agresivos o choques vitamínicos : casos graves y mortales por la D2 y por la B1 - Ensayo patogenico
Rev. Clin. Espan 47 250 - 1952

MUSELLA

Il progresso medico - 2 - 472 - 1946

NANNI T.

Minerva med. 39 - 639 - 1948

RAJKA G. und VINCZE E.

Erfahrungen über berufsexzeme in der Arzneimittellindustrie
Berups dermatosen - 4 124 - 1956

RAYCHAUDHURY A.K.

Toxicity of thiamine hydrochloride
J. Ind. Med Assoc. 22 - 27 - 1952

REINGOLD I.M. and WEBB F.R.

Sudden death following intravenous injection of thiamine hydrochloride
J.A.M.A. 130 - 491 - 1946

RIETTI

Su alcuni aspetti negativi dell' iperdosaggio e della somministrazione endovenosa di Vitamina B1
Minerva med. 42 - 797 - 1951

ROSANOFF G.

Presse Méd... 63 - 235 - 1955

SCHLIFT

Collapse following parenteral administration of solution of thiamine hydrochloride

J.A.M.A. 117 - 609 - 1941

IBID

J.A.M.A. 117 1501 1941

SEUSING J.

Allergisches Verhalten gegen Vitamin B1 (aneurin - thiamin)

Klin. Wschr. 29 - 394 - 1951

SHAPERO W. and GWINNER M.W.

Sensitivity to thiamine hydrochloride

Ann Allergy - 5 - 349 - 1947

STEINBERG C.L.

Untoward effects resulting from the use of large doses of vitamin B1

Am. J. dig. dis. 5 680 - 1938

STERN E.L.

The intraspinal (subarachnoid) injection of vitamin B1 for the relief of intractable pain and for inflammatory and degenerative diseases of the central nervous system

Amer. J. Surg - 39 - 495 - 1938

STERN and MORGENSTEIN

Sensitization to thiamine hydrochloride; report of another case

Ann Int Med. 20 - 826 - 1944

STILES M.H.

Hypersensitivity to thiamine chloride with a note on sensitivity to pyridoxine hydrochloride

J. Allergy. - 12 - 507 - 1941



SUNDELIN

Sensibilisering och chock vid aneurin - behandling

Svenska Läkart - 44 33 1947

Analysé in Excerpta medica 6 1640 - 1948

TETREAULT A.F. and BECK I.A.

Anaphylactic shock following intramuscular thiamine chloride

Ann Int Med. 45 134 1956

THINGSTAD R.

Overmfintlighet for vitamin B1

Nord. med. 33 - 252 - 1947

TOCCO

Riforma med. 62 - 213 - 1948

VAKIL R.J.

Ind. physic 5 - 58 - 1946

VARGAS FERNANDEZ L.

Toxicidad de las vitaminas D y Tiamina - Accidentes fatales

Rev. med Chile 75 - 779 - 1947

VUKOBRATOVIC

Manifestations allergiques provoquées par les médicaments.

Bull. Mém. Soc Med. Paris. 162 - 31 - 1958

WARMOES F.

Les injections de Vitamine B1 peuvent-elles être dangereuses

Rev. Med. Louvain - 22 - 353 - 1953

WEIGAND C.G.

Reactions attributed to administration of thiamine chloride

Geriatrics - 5 - 274 - 1950

WHITE C.J.

Bull. west suburb. hosp. 1 - 32 - 1947.



AGEMP
POLYCOPIE

8, rue Dante
PARIS-Ve

Téléphone : ODéon 58-90